

**DIE SCHLAFTIEFE BEI ETOMIDATE – KURZNARKOSEN
EINE VERGLEICHENDE BETRACHTUNG
ANHAND VON EEG-BEFUNDEN**

Thomas Endrös

1996

Dissertationsdruck

Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon (0821) 51 85 63

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.F.Holle)

Anästhesie-Abteilung
(Leitung: Prof.Dr.A.Doenicke)

DIE SCHLAFTIEFE BEI ETOMIDATE - KURZNARKOSEN
EINE VERGLEICHENDE BETRACHTUNG ANHAND VON EEG-BEFUNDEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Endrös
aus
Augsburg

München 1976



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der Mündlichen Prüfung: 20. Juli 1976

I. Einleitung

II. Die Geschichte der

1. Die Geschichte der

a) Die Geschichte der

b) Die Geschichte der

c) Die Geschichte der

d) Die Geschichte der

2. Die Geschichte der

a) Die Geschichte der

b) Die Geschichte der

c) Die Geschichte der

d) Die Geschichte der

e) Die Geschichte der

f) Die Geschichte der

Dem Andenken

meines Bruders Michael

a) Die Geschichte der

b) Die Geschichte der

c) Die Geschichte der

3. Die Geschichte der

III. Die Geschichte der

1. Die Geschichte der

a) Die Geschichte der

b) Die Geschichte der

c) Die Geschichte der

2. Die Geschichte der

a) Die Geschichte der

b) Die Geschichte der

c) Die Geschichte der

3. Die Geschichte der

a) Die Geschichte der

b) Die Geschichte der

c) Die Geschichte der

d) Die Geschichte der

e) Die Geschichte der

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. Einleitung	1
II. Pharmaka und Methode	2
1. Pharmaka	2
a) Etomidate	2
b) Fentanyl	2
c) Diazepam	2
d) Atropin	2
2. Methode	3
a) Prämedikation	3
b) Applikationsmodus	3
c) Versuchspersonen	3
d) Versuchsanordnung und Versuchsablauf	6
e) Geräte	7
f) Weitere Untersuchungen	7
3. EEG-Auswertung	7
a) Schlaf- und Narkosestadien	7
b) Wirkungsmerkmale	7
c) Graphoelemente	8
4. Statistische Auswertung	10
III. Ergebnisse	11
1. 0,3mg/kg KG Etomidate, injiziert	
in 10 Sekunden	11
a) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	11
b) Mittelwerte und Standardabweichungen	15
2. 0,3mg/kg KG Etomidate, injiziert	
in 60 Sekunden	16
a) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	16
b) Mittelwerte und Standardabweichungen	20
3. Vergleich des Narkoseverlaufs bei	
verschiedenen Injektionszeiten	21
a) Vergleich der Wirkungsmerkmale	21
b) Signifikanz	21
c) Prozentualer Anteil der einzelnen	
Schlafstadien an der Gesamableitungszeit	23

d) Graphoelemente	24
e) Fragenkatalog: Subjektive Empfindungen	25
f) Motorische Begleiterscheinungen	26
4. Etomidate- Nachinjektionen	27
a) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	27
b) Mittelwerte und Standardabweichungen	35
5. Etomidate-Tropfinfusionen	36
a) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	36
b) Mittelwerte und Standardabweichungen	40
6. Vergleich des Narkoseverlaufs zwischen Etomidate-Nachinjektionen und Etomidate- Tropfinfusionen	41
a) Vergleich der Wirkungsmerkmale	41
b) Signifikanz	42
c) Prozentualer Anteil der Schlafstadien an der Gesamtableitungszeit	43
d) Graphoelemente	44
e) Fragenkatalog: Subjektive Empfindungen	45
f) Motorische Begleiterscheinungen	45
7. Etomidate in verschiedenen Dosen	46
a) 0,1 mg/kg KG Etomidate	46
aa) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	46
bb) Mittelwerte	51
b) 0,2mg/kg KG Etomidate	52
aa) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	52
bb) Mittelwerte	57
c) 0,3 mg/kg KG Etomidate	58
d) 0,4 mg/kg KG Etomidate	58
aa) EEG-Beurteilung und Hypnogramm	58
bb) Mittelwerte	62
f) Prozentualer Anteil der Schlafstadien an der Gesamtableitungszeit	63
g) Graphoelemente	64

h) Subjektive Empfindungen	65
i) Motorische Begleiterscheinungen	66
8. Okulogramm	67
9. Der Verlauf von Herzfrequenz, Atem- frequenz und Blutdruck bei den ver- schiedenen Narkosen	69
IV. Diskussion	70
V. Zusammenfassung	73
VI. Anhang: Tabellen	74
VII. Literaturverzeichnis	93

DER NARKOSEVERLAUF BEI VERSCHIEDENEN APPLIKATIONSARTEN VON ETOMIDATE

I. Einleitung

Das barbituratfreie Hypnotikum Etomidate wurde nach voraus-
gegangenen tierexperimentellen Untersuchungen von Janssen
et al. (14) erstmals im März 1972 unter fortlaufender EEG-
und EKG-Kontrolle am Menschen erprobt (3). In einer an-
schließenden Untersuchungsreihe prüfte man das Verhalten
der elektroenzephalographischen Funktionen bei verschiedenen
Injektionsgeschwindigkeiten, Nachinjektionen und wechselnden
Dosen der neuen Substanz (8). Im EEG ergab sich hierbei eine
grundsätzliche Ähnlichkeit mit anderen i.v.- applizierbaren
Kurzhypnotika. Auffallend waren langsame unterlagerte Wellen
über den hinteren Schädelregionen während des Abklingens der
Narkose. In der genannten Untersuchung erwies sich eine Dosis
von 0,3 mg/kg KG als günstig.

Außerdem konnte man feststellen, daß Etomidate eine ziemlich
hohe Kreislaufstabilität gewährleistet. Durch Prämedikation
mit Diazepam konnten motorische Begleiterscheinungen in Form
von Myokloni herabgesetzt werden.

Die hier vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Prüfung wei-
terer Applikations- und Dosierungsmöglichkeiten von Etomidate.
Mit Hilfe des Elektroenzephalogramms wurde die Schlaftiefe
quantitativ erfaßt. Allenfalls auftretende Myokloni wurden
beachtet und in Tabellen festgehalten. Nach den Narkosen
wurden besondere psychische Eindrücke der Versuchspersonen
aufgezeichnet.

II. Pharmaka und Methode

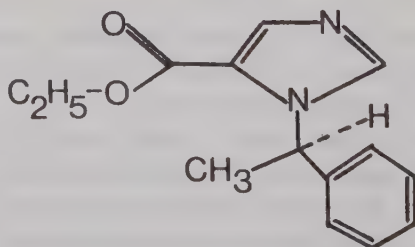
Es wurden insgesamt drei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten wurden die Wirkungen einer Dosis von 0,3 mg/kg KG Etomidate bei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten (10- und 60- Sek.- Injektionen) einander gegenübergestellt (Serie I). Das Ziel der zweiten Untersuchungsreihe bestand in einem Vergleich zwischen einer Etomidate- Nachinjektions- und einer Etomidate- Tropfinfusionsnarkose (Serie II). Die Wirkungen verschiedener Etomidate- Dosen bei gleicher Injektionsgeschwindigkeit wurden in einer dritten Versuchsreihe untersucht (Serie III).

1. Pharmaka

a) Etomidate

Das Hypnotikum ist ein R- (+)-Äthyl-1-(~~m~~ethyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat mit der Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2$ und einem Molekulargewicht von 244 (44). Etomidate ist ein weißes, amorphes oder kristallines Pulver mit einem Schmelzpunkt von 65 - 70 °C. Die Applikation erfolgt i.v. in wässriger Lösung, der Abbau erfolgt durch Verseifung mit Esterasen.

Strukturformel:



b) Fentanyl

Es wirkt stark analgetisch. Seine Wirkung hält 20 - 30 Minuten an. Die Substanz lähmt das Atemzentrum.

c) Diazepam

Es gehört zu den Benzodiazepinen und greift vorwiegend im limbischen System an. Außerdem setzt es den Muskeltonus herab.

d) Atropin

ist ein Alkaloid, das die Wirkung des am parasymphathischen Nervenende freigesetzten Acetylcholins hemmt. In der Anaesthesie wird es stets zur Vermeidung vagaler Reaktionen prämediziert.

2. Methode

a) Prämedikation

Bei allen drei Serien wurde die gleiche Prämedikation durchgeführt. 15 Minuten vor Verabreichung von Etomidate, also zum Zeitpunkt $t = -15$, erfolgte die Injektion von 0,5 mg Atropin. Fünf Minuten nach Atropingabe, bei $t = -10$, injizierten wir 0,5 mg/10 kg KG Diazepam, nach weiteren fünf Minuten, bei $t = -5$, 0,1 mg Fentanyl.

b) Applikationsmodus von Etomidate

Serie I:

- 1.) 0,3 mg/kg KG Etomidate bei $t = 0$,
Injektionsdauer 10 Sekunden.
- 2.) 0,3 mg/kg KG Etomidate bei $t = 0$,
Injektionsdauer 60 Sekunden.

Serie II:

- 1.) 0,3 mg/kg KG Etomidate bei $t = 0$,
0,15 " " bei $t = 6$,
0,15 " " bei $t = 13$,
Injektionsdauer jeweils 60 Sekunden.
- 2.) 0,3 mg/kg KG Etomidate bei $t = 0$,
Injektionsdauer 60 Sekunden.
0,3 mg/kg KG Etomidate in 250 ml Glukoselösung (Tropfinfusion),
Infusionsbeginn bei $t = 6$,
Infusionsende bei $t = 15$.

Die Tropfgeschwindigkeit wurde durch einen Infusomaten genau eingestellt.

Serie III:

- 1.) 0,1 mg/kg KG Etomidate bei $t = 0$,
- 2.) 0,2 " " bei $t = 0$,
- 3.) 0,3 " " bei $t = 0$,
- 4.) 0,4 " " bei $t = 0$,
Injektionsdauer 10 Sekunden.

c) Versuchspersonen

Für alle drei Serien stellten sich insgesamt 15 freiwillige, anamnestisch gesunde Versuchspersonen gegen Bezahlung zur Verfügung. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Studenten.

Serie I (0,3 mg/kg KG Etomidate in 10 bzw. 60 Sekunden injiziert) und Serie II (Etomidate- Nachinjektionen- und Tropfinfusionen) wurden mit je sechs Personen durchgeführt, so daß jeder Proband zwei Narkosen bei verschiedener Applikation von Etomidate erhielt. Ein Versuch der Tropfinfusionsnarkosen (Vp. 12) konnte bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da er sich wegen eines plötzlich aufgetretenen technischen Mangels des Infusomaten nicht planmäßig durchführen ließ. Für Serie III wurde eine Gruppe zu drei Versuchspersonen gebildet. Jeder Proband erhielt hierbei 4 Narkosen.

Alle Untersuchungen wurden innerhalb von drei Wochen durchgeführt, so daß die Probanden der Serien I und II im Abstand von ca. 10 Tagen, die Probanden der Serie III etwa alle fünf Tage erscheinen mußten. Die Personen fanden sich morgens nüchtern und nach ausreichendem Schlaf zu den Versuchen ein. Kein Versuchsteilnehmer stand unter dauernder medikamentöser Behandlung.

Versuchspersonen

Serie I

Vp.	Signatur	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)
1	Bo. Va.	28	60
2	Bi. Ri.	26	60
3	Tr. Hu.	27	73
4	Un. We.	22	60
5	Ju. Ma.	27	73
6	La. Ro.	22	61
Mittelwert:		25	64

Serie II

Vp.	Signatur	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)
7	Me. Ha.	28	70
8	Br. Al.	23	73
9	Rö. He.	28	75
10	Ba. Wa.	24	60
11	Mu. Gü.	25	69
12	Ca. Jo.	29	78
Mittelwert:		26	71

Serie III

Vp.	Signatur	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)
13	We. Jo.	26	68
14	Wi. Re.	29	68
15	Dr. Jö.	28	72
Mittelwert:		28	69

d) Versuchsanordnung und Versuchsablauf:

Sie entsprachen im wesentlichen dem bei früheren Untersuchungen erprobten Vorgehen. Zur bipolaren EEG- Ableitung wurden elf Brückenelektroden (eine Erdungselektrode) mit Hilfe einer Elektrodenhaube vom Typ Ediswan in zwei paramedianen Reihen angelegt und zwar in gleichen Abständen von 6 - 7 cm voneinander entfernt frontal, präzentral, zentral, temporal und occipital. Zur Messung der Augenbewegungen wurden in den lateralen Augenwinkeln zwei Spezialelektroden befestigt.

Dann legten sich die Versuchspersonen rücklings auf eine gepolsterte Liege mit einer Nackenstütze. Anschließend wurde am linken Oberarm eine Blutdruckmanschette zur Messung nach Riva- Rocci angebracht. Um die Herzfrequenz fortlaufend messen zu können legten wir an beiden Handgelenken Elektroden für die erste Ableitung des EKG an. Mittels eines Thermoelementes, das an der Nasenöffnung befestigt wurde, konnte die Atemfrequenz registriert werden. Jeder Versuchsperson wurde in die rechte Cubitalvene Braunüle zur Blutentnahme und in eine Vene des linken Unterarms eine Olufsonkanüle zur Verabreichung der Pharmaka eingeführt. Bei den Infusionsnarkosen mußte zusätzlich eine Vene am Fußrücken punktiert werden, um für die Infusion einen venösen Zugang zu bekommen.

Bei Serie I und III erfolgten Blutentnahmen in der 0., 1., 2., 4., 8., 16., 20., 28., 44., 60. Minute, bei Serie II in der 0., 1., 2., 4., 7., 14., 16., 20., 28., 44. und 60. Minute. Der Blutdruck wurde ab der Atropingabe jede Minute bis zum Ende der EEG- Schreibung gemessen, bei Serie I und III zusätzlich noch in der 32. Minute und in der 60. Minute bei Serie II. All diese Manipulationen können den postnarkotischen Schlaf und die Augenbewegungen beeinflusst haben.

Die EEG- Ableitung begann bei $t = -15$ und endete bei den Serien I und III zum Zeitpunkt $t = 20$. Nur nach Verabreichung von 0,4 mg /kg KG Etomidate beendeten wir die Schreibung bei $t = 25$. Dies wurde jedoch bei der Auswertung der Graphoelemente berücksichtigt (Siehe unten!). Für Serie II wurde das Ende der EEG- Ableitung auf $t = 45$ festgelegt.

Während der Versuche achteten wir auf motorische Begleiterscheinungen. Einen Tag nach dem jeweils letzten Versuch wurden die Probanden nach ihren subjektiven Eindrücken über die verschiedenen Narkosen befragt.

e) Geräte

Die EEG- Messungen, das Okulogramm, sowie EKG- und Atemfrequenzschreibung wurden mit dem Neuroskript Ee- 97/12 der Firma Hellige durchgeführt. Es wurde stets eine Papierlaufgeschwindigkeit von 15 mm pro Sekunde verwendet.

f) Weitere Untersuchungen

Die Blutentnahmen dienten verschiedenen Untersuchungen wie Serumeiweißelektrophorese, Hämoglobin- und Hämatokritbestimmung und zur Messung der Cholinesteraseaktivität. Außerdem wurde die Konzentration von Etomidate im Serum gaschromatographisch bestimmt. Hierüber wird in zwei weiteren Dissertationen berichtet.

3. EEG- Auswertung:

a) Schlaf- und Narkosestadien:

Die Auswertung der EEG- Kurven wurde im 40- Sekunden- Abstand visuell vorgenommen, wobei die Schlaftiefe geschätzt und anschließend in eine Schlafiefenverlaufskurve eingetragen wurde (Hypnogramm). Ebenso wurde das Auftreten rascher und langsamer Augenbewegungen und besonderer Graphoelemente erfaßt. Die Schlafstadien teilt man nach einem seit vielen Jahren bewährten Schema, wie folgt, ein:

A₀ - A₂ für Übergänge vom normalen Wachzustand zum Aktivierungsstadium,

B₀ - B₂ für Einschlaf- (und Ausschlaf-)- Stadien,

C₀ - D₂ für chirurgische Narkosestadien,

E für extremen narkotischen Tiefschlaf.

b) Wirkungsmerkmale:

Die einfache visuelle EEG- Auswertung ermöglicht die Feststellung bestimmter Wirkungsmerkmale:

Latenzzeit (LZ): Zeit in Sekunden, die vom Injektionsbeginn

bis zum Auftreten erster wahrnehmbarer EEG- Veränderungen verstreicht.

Beginn der narkotischen Wirkung (BNW): Zeit in Sekunden, die bis zum Auftreten maximaler EEG- Veränderungen vergeht.

Ende der narkotischen Wirkung (ENW): Zeit zwischen Injektionsbeginn und Ende der maximalen Wirkung. Die Zeit der

maximalen Wirkung kann für operative Zwecke ausgenutzt werden, da sie im wesentlichen dem Analgesiestadium entspricht.

Wirkungsende (WE): Gesamtzeit zwischen Injektionsbeginn und Rückkehr zu den leichten Schlafstadien.

Die Einteilung der Schlafstadien ist der auf Seite 9 folgenden Tabelle zu entnehmen. Die Erstellung der Hypnogramme erfolgte nach der Einteilung von Kugler und Schneider/ Thomalske.

c) Graphoelemente:

Das EEG wurde außerdem noch auf das Auftreten besonderer Graphoelemente wie Vertex- Wellen, K- Komplexe, Sigmaspindeln, rho-, theta- und delta- Wellen untersucht. Die Zahlenwerte, die die absolute Häufigkeit jedes dieser Elemente für ein 40- Sekunden- Intervall angeben, wurden bei jedem einzelnen Versuch ab $t = 0$ bis zum Ende der EEG- Schreibung addiert. Sodann wurden aus den so erhaltenen Summen entsprechend der Probandenzahl die Gesamtsummen für jede der oben beschriebenen Versuchsreihen gebildet und als Säulen graphisch dargestellt.

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Rechtschaffen			EEG-Muster		Thomalsche		EEG-Muster		
Dement/k	Loomis	Roth	Gibbs	Verhalten	Kugler	Reaktion	Führendes Kennzeichen	Narkosestadien	Führendes Kennzeichen
W =									
1	A 1		Very slight	Schlaf- keit	A ₁ α -Diffusion A ₂ α niedrig, spärlich langsam	Vis. Block. Reaktion (VBR)	Normvariante	Wachheit	α -Abflachung
	B 2a 2b 2c		Light sleep	Einschlafen	B ₀ niedrige α B ₁ 5 " " B ₂ 5 " "	VBR verringert VBR paradox		I Induktion	
						VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.			Gemischte rasch u. unterlg. langs.
2	II C 3		Light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ hohe β 45, 30% d. Zeit C ₁ hohe β 50% d. Zeit C ₂ langs. β , fast konst.	K-Komplexe		L Leichte Narkose	niedrige, langs. tikt., v. niedrig. raschen W. überlg.
3	III D 4		Modere sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ bis 30% d. Zeit D ₁ bis 50% d. Zeit D ₂ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe -Aktivitäten		M Mittlere Narkose	mittelhohe bis hohe langsame Tätigkeit
4	IV E 5		Very deep sleep	Tiefer Schlaf	E ₀ kontinuierlich E ₁ sehr hoch E ₂ sehr langsam u. hoch	keine		T Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
						keine		K Komatöses Narko- sest. (Toleranzgrenze)	period. langs. Gruppen/fl. Strecken
REM	V 0	early sleep	normal sleep	Rasche Augen- bewegungen	B/REM	z.T. keine(B) z.T. Vertex-Wellen			

NON-REM

4. Statistische Auswertung

Alle Narkoseverläufe wurden als Hypnogramme graphisch dargestellt. Aus den gewonnenen Werten wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen und Signifikanzen errechnet. Die Signifikanzberechnung erfolgte nach dem Student- T- Test. Bei der Festlegung der Signifikanzschwellen wurden eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 5\%$ und entsprechend der Anzahl der durchgeführten Versuche Freiheitsgrade berücksichtigt. Die einzelnen Werte wurden nach folgenden Formeln berechnet:

Mittelwert:
$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Standardabweichung:
$$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Signifikanz:
$$T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(n_1-1)S_1^2 + (n_2-1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

(Student- T- Test)

Alle errechneten Werte sind den im Anhang folgenden Tabellen zu entnehmen. Außerdem wurden die prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtableitungszeit ausgerechnet, zunächst für jeden durchgeführten Versuch; anschließend wurden die hierbei erhaltenen Werte gemittelt.

III. Ergebnisse

1. C,5 mg/kg KG Etomidate, injiziert in 10 Sekunden

a) EEG-Beurteilung

Wie eingangs erwähnt, zeigen Etomidate- Narkosen eine grundsätzliche Ähnlichkeit im EEG- Muster mit anderen i.v.- Kurznarkotika.

Abbildung: Narkose bei 10-Sek.-Injektion von C,5 mg/kg KG Etomidate bei gesunder Versuchsperson (Bl. Ri., 26J., männl., 60 kg, 30.9.74)

Bild a

Links: Im EEG normales Ausgangsverhalten mit spindeliger Alpha-Tätigkeit. Im Okulogramm (OG) niedrige, rasche Augenbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I normaler Sinusrhythmus. Im Pneumotachogramm (Atem) langsame, tiefe Atmung.

Mitte: Flüchtliges Induktionsstadium mit höherer, diffuser 9-10/sec Tätigkeit (nur 1-2 Sekunden dauern), daraufhin rascher Übergang in mittleres Schlafstadium mit hoher 2-3/sec-Tätigkeit, von raschen Wellen überlagert. Im OG langsame Bulbusbewegungen. Rechts: Kontinuierliche, langsame 1-2/sec-Tätigkeit mit niedrigen, überlagernden raschen 5-7/sec-Wellen. Apnoe.

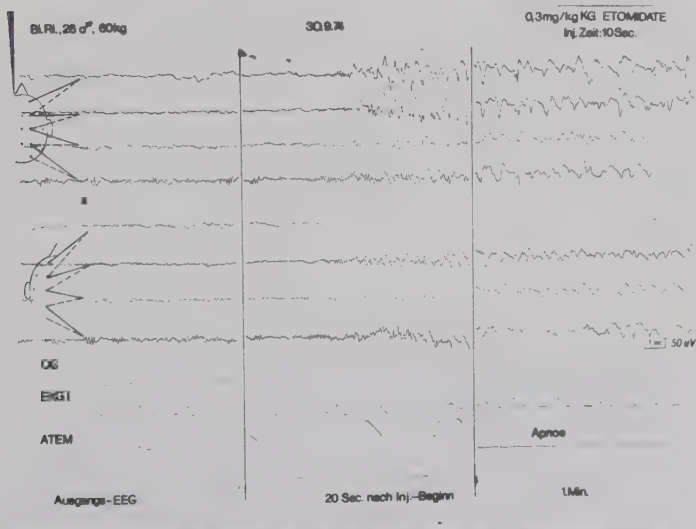


Bild b

Abnehmendes mittleres Narkosestadium mit diffuser, langsamer Tätigkeit, von höheren, raschen Wellen überlagert.

Im EKG beschleunigte Pulsfrequenz, flache Atmung.

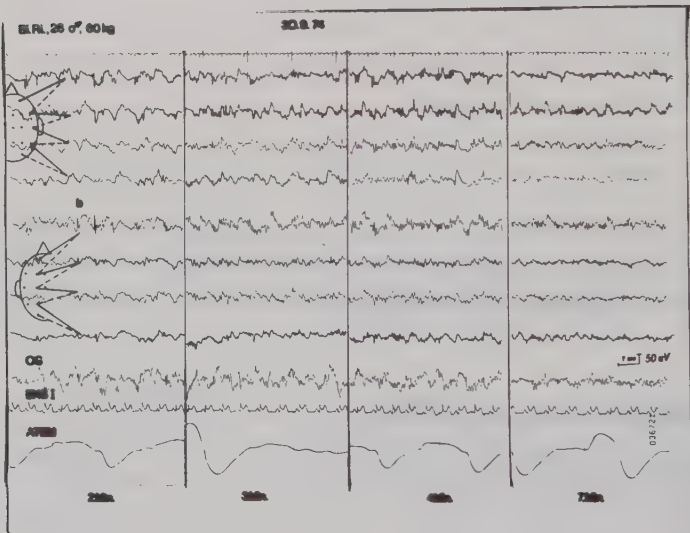
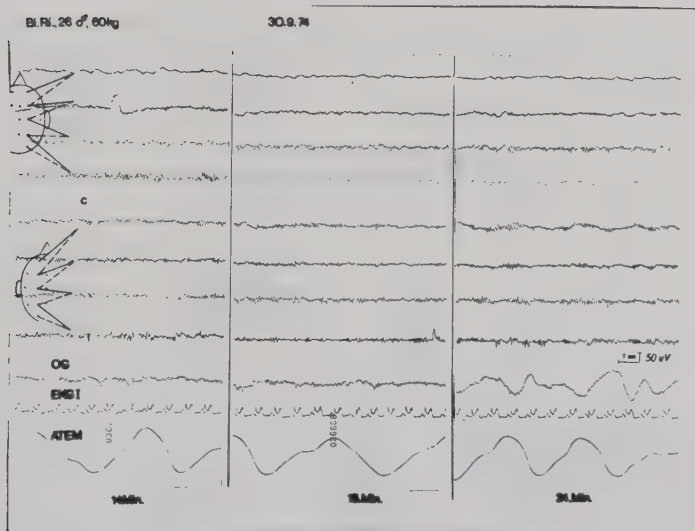
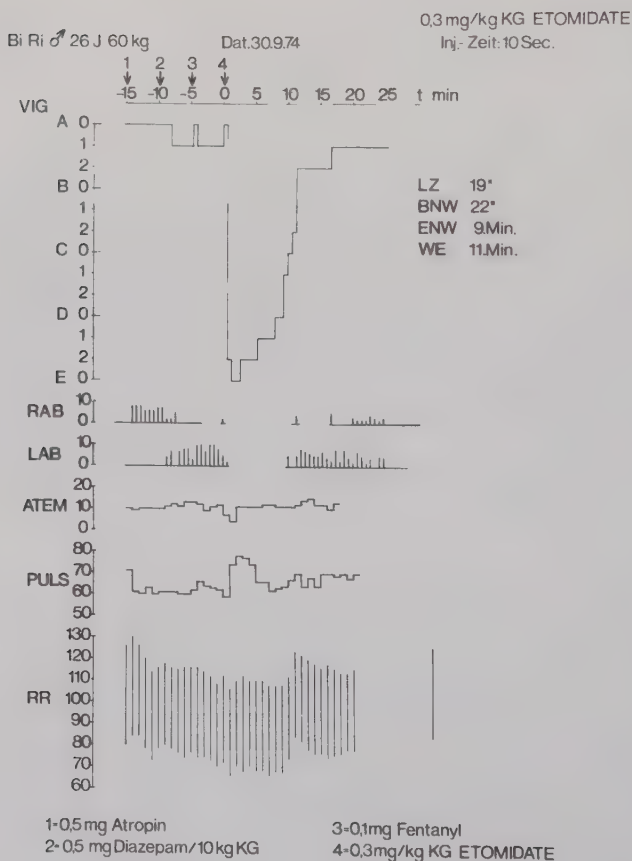


Bild c

Ausklingende, leichte Narkose mit unterlagerten langsamen Wellen und diffuser 9-10/sec- Tätigkeit. Im rechten Bildteil Serien von langsamen Bulbusbewegungen. Atmung vertieft und beschleunigt.



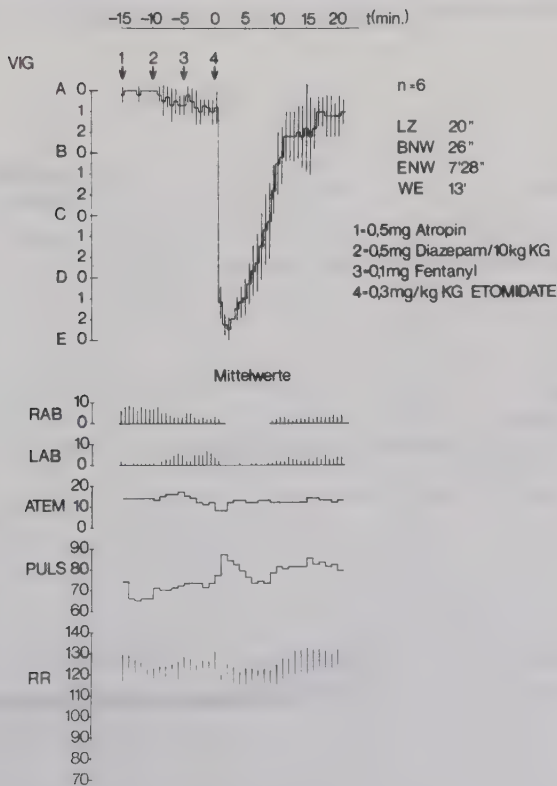
Hypnogramm: Nach einer Latenzzeit von 19 Sekunden setzt eine tiefe Narkose (E_0) ein, die schon in der zweiten Minute in ein mittleres Narkosestadium (D_2) übergeht. Das Ende der narkotischen Wirkung (ENW) tritt in der neunten Minute ein. Nach zwei Minuten leichten Schlags ($C_0 - C_2$) ist in der elften Minute das Wirkungsende (WE) erreicht. Bis zum Ende der Registrierzeit zeigen sich im EEG Anzeichen einer leichten Ermüdung.



b) Mittelwerte und Standardabweichungen:

Bereits zehn Minuten vor Injektion von Etomidate ist im Mittelwertshypnogramm eine leichte Schläfrigkeit feststellbar, die auf die Prämedikation mit Diazepam zurückzuführen ist. Die Streuung hierbei ist gering. Nach einer durchschnittlichen Latenzzeit von 20 Sekunden kommt es zu einer mittleren Narkose mit geringer Streuung. Sie hält etwa sechs Minuten lang an. Danach werden innerhalb von fünf Minuten leichte Narkosestadien bei größerer Streuung durchlaufen. Während des Abklingens ist die Streuung am größten, ab der 17. Minute nimmt sie wieder ab. Die Zunahme der Standardabweichung während der Rückbildungsphase weist auf ein unterschiedlich starkes Abfluten der Etomidate-wirkung hin.

Mittelwerte und Standardabweichungen
bei Injektion von 0,3 mg/kg KG ETOMIDATE in 10 Sek.



2. 0,5 mg/kg KG Etomidate, injiziert in 60 Sekunden

a) EEG-Beurteilung

Im EEG-Muster zeigten sich bei der 60-Sek.-Injektion keine auffallenden Unterschiede gegenüber der 10-Sek.-Injektion.

Abbildung: Narkose bei 60-Sek.-Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate bei gesunder Versuchsperson (Bi., Ri., 26J., männl., 60 kg, 8.10.74)

Bild a

Links: Normales Ausgangsverhalten mit spindeliger Alphasätigkeit.

Rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, im EKG Sinusrhythmus.

Im Pneumotachogramm langsame, tiefe Atmung.

Mitte: Nach Diazepam etwas vermehrt diffuse, unregelmäßige 10-11/sec-Wellen.

Rechts: Nach Fentanyl im EEG keine wesentliche Änderung. Im Okulogramm Serien von langsamen Bulbusbewegungen.

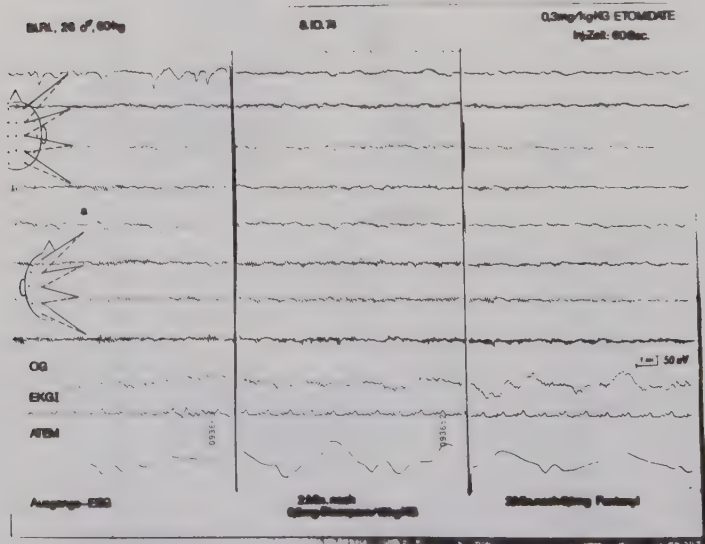


Bild b

Bei Etomidate-Injektion flüchtiges Induktionsstadium mit höherer, diffuser 10/sec-Tätigkeit (3 Sek. dauernd), anschließend rascher Übergang in mittleres Schlafstadium mit hoher langsamer Tätigkeit und weiterbestehenden, überlagernden 9/sec-Wellen. Im Pneumotachogramm (Atem) flüchtige Apnoe von 7 Sek. Dauer.

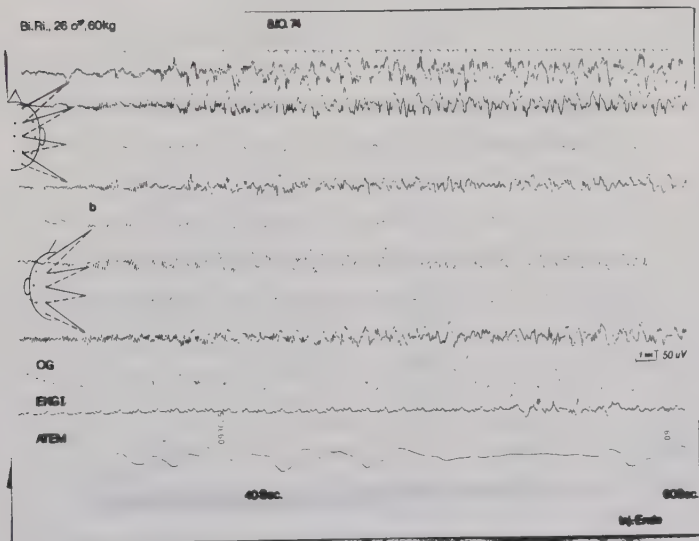
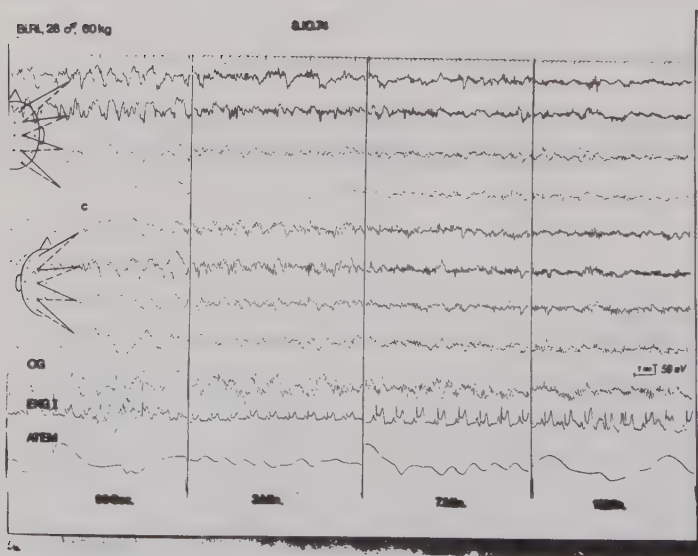
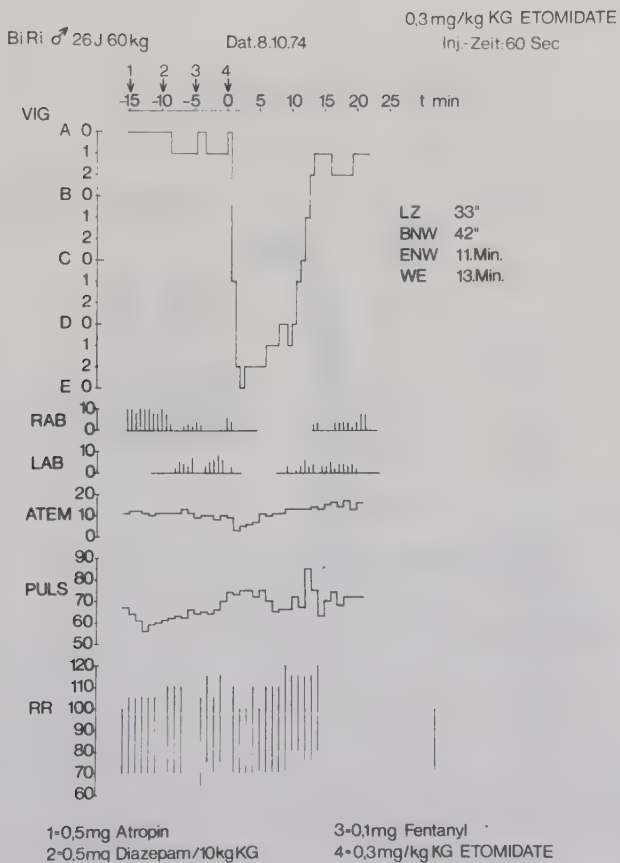


Bild c

Übergang von mittleren zu leichten Schlafstadien, wobei die langsamen Wellen niedriger werden, die überlagernde rasche Tätigkeit beschleunigt wird. Unregelmäßige Atmung.

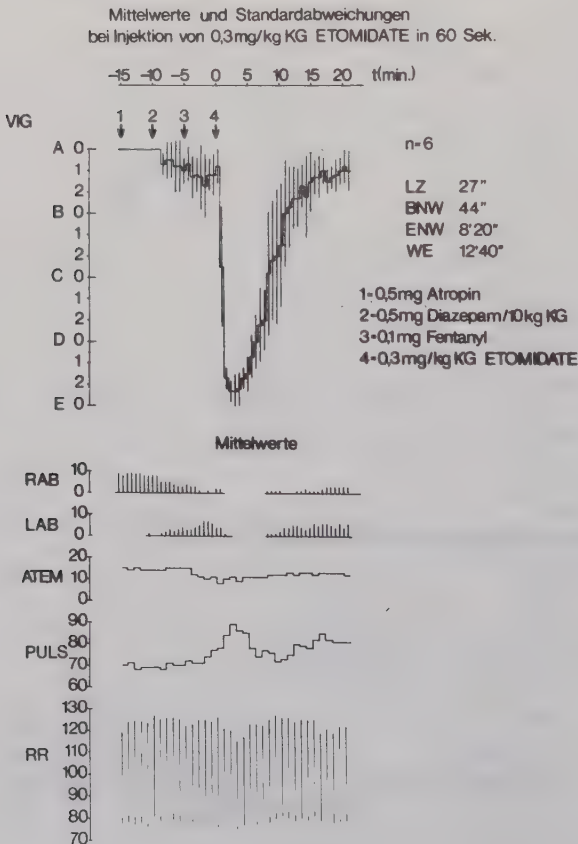


Hypnogramm: Nach einer 33 Sekunden dauernden Latenzzeit beginnt in der 42. Sekunde eine mittlere Narkose. Sie hält bis zur elften Minute an. Nach raschem Durchlauf der Stadien C₂ - B₀ ist in der 13. Minute das Wirkungsende erreicht.



b) Mittelwerte und Standardabweichungen:

Nach 44 Sekunden beginnt eine mittlere Narkose mit geringer Streuung. Sie dauert insgesamt fünf Minuten. Sodann folgt für eine Minute eine leichte Narkose. Hierbei nimmt die Streuung zu. Am größten wird die Streuung wiederum in den ausklingenden Stadien. Gegen Ende der Ableitung zeigt das Mittelwertshypnogramm einen leichten Schlaf, wobei die Streuung wieder abnimmt.



3. Vergleich des Narkoseverlaufes bei verschiedenen Injektionszeiten

a) Vergleich der Wirkungsmerkmale

10- Sekunden- Injektion				
Vp.	LZ	BNW	ENW	WE
1	27"	34"	8'20"	10'
2	19"	22"	9'	11'
3	23"	32"	6'	19'
4	13"	18"	7'	11'
5	16"	20"	5'20"	11'
6	22"	28"	8'	16'
Mittelwert:	20"	26"	7'28"	13'

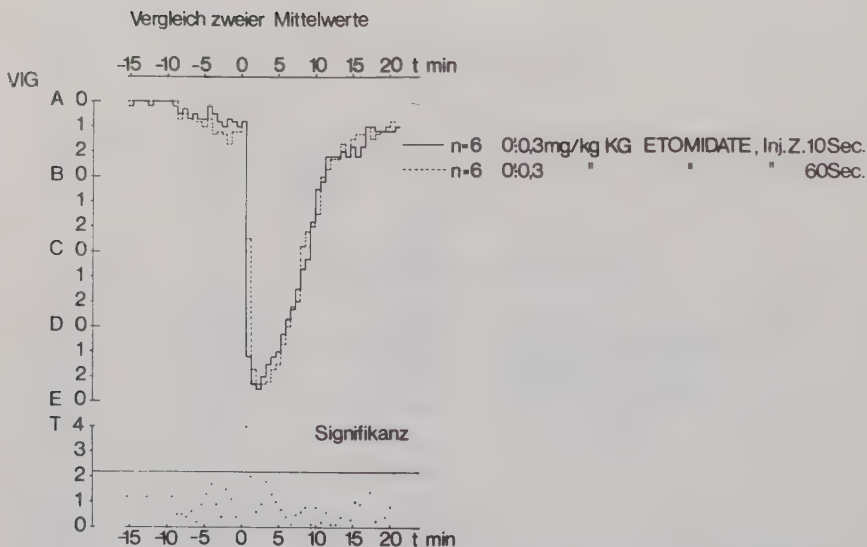
60- Sekunden- Injektion				
Vp.	LZ	BNW	ENW	WE
1	22"	38"	8'	14'
2	33"	42"	11'	13'
3	26"	42"	8'	16'
4	17"	30"	6'	8'
5	33"	56"	7'	10'
6	29"	56"	10'	15'
Mittelwert:	27"	44"	8'20"	12'40"

b) Signifikanz

Entsprechend der Anzahl von insgesamt 12 Versuchen konnte bei der Signifikanzberechnung von 10 Freiheitsgraden ausgegangen werden. Es ergab sich eine Signifikanzschwelle von $T = 2,228$.

Ein signifikanter Unterschied konnte nur in der ersten Minute, also während der Injektion festgestellt werden. Er ist

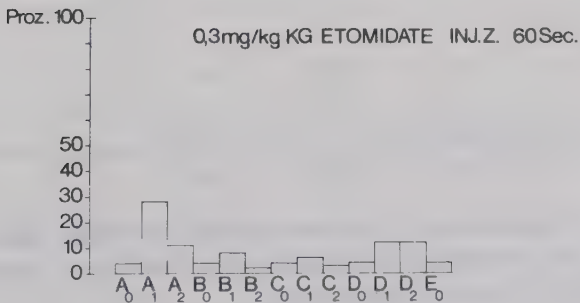
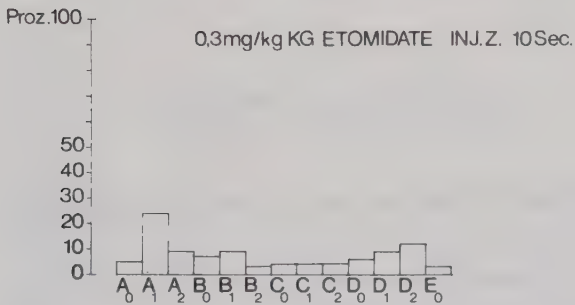
auf die verschiedenen Injektionszeiten zurückzuführen. Sonst zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei den Wirkungsmerkmalen konnte erwartungsgemäß im Beginn der narkotischen Wirkung ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die anderen Merkmale, LZ, ED₅₀ und VE waren nicht signifikant verschieden.



c) Prozentualer Anteil der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtableitungszeit

Der Vergleich der Säulendarstellungen zeigt eine weitgehende Übereinstimmung im Anteil der verschiedenen Schlafstadien.

PROZENTUALER ANTEIL DER SCHLAFSTADIEN
AN DER GESAMTABLEITUNGSZEIT



d) Graphoelemente

Die absoluten Werte der einzelnen Versuchspersonen für auftretende Graphoelemente sind aus der nachfolgenden Übersichtstabelle zu ersehen.

Vergleich der Graphoelemente bei Serie I

10- Sekunden- Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate

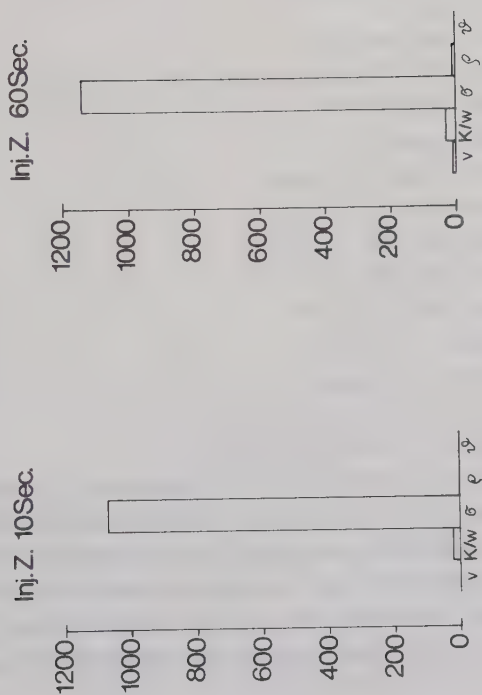
Vp.	✓	K/w	•	Ⓢ	ℓ
1	0	0	186	0	0
2	0	1	183	0	0
3	0	17	171	0	0
4	0	0	229	0	2
5	0	1	133	0	2
6	0	5	168	0	0
Summe:	0	24	1070	0	4

60- Sekunden- Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate

Vp.	✓	K/w	•	Ⓢ	ℓ
1	0	3	184	0	0
2	0	7	212	0	0
3	3	11	178	6	0
4	0	1	159	0	0
5	1	3	190	0	0
6	1	4	213	0	0
Summe:	5	29	1136	6	0

Bei der vergleichenden Säulendarstellung zeigt sich, daß die 60- Sekunden- Injektion etwas mehr K- Komplexe und Sigma- Spindeln hervorruft.

Besondere Graphoelemente
bei Inj. von 0,3mg/kg KG ETOMIDATE (n=6)



e) Fragenkatalog: Subjektive Empfindungen

Jeweils einen Tag nach der letzten Narkose wurden die Probanden nach ihren subjektiven Empfindungen befragt, die sie während und nach der Narkose hatten.

	10-Sek.-Injektion		60-Sek.-Injektion	
	ja	nein	ja	nein
1. Fühlten Sie sich nach der Narkose matter als vorher?	2	4	1	5
2. Hatten Sie das Gefühl geschlafen zu haben?	0	6	1	5
3. Hatten Sie ein ungutes Gefühl im Magen?	0	6	1	5
4. Hatten Sie nach der Narkose Kopfschmerzen?	1	5	0	6
5. Konnten Sie nach der Narkose klar denken?	6	0	6	0
6. Hatten Sie ein Kältegefühl an den Extremitäten?	6	0	6	0
7. Hätten Sie sich getraut, Auto zu fahren?	6	0	6	0
8. Würden Sie die Narkose empfehlen?	6	0	6	0

9. Welche Narkose bevorzugen Sie?

Vp. 4 entschied sich für die 60- Sekunden- Injektion, den anderen Personen fiel es schwer, sich zu entscheiden. Vp. 4 gab außerdem an, sie habe sich nach der langsamen Etomidate- Injektion frischer gefühlt als vorher und habe es bedauert, daß die Narkose zu Ende gewesen sei. Der Proband meinte, er habe unmittelbar nach der Narkose eine Art Glücksgefühl empfunden.

f) Motorische Begleiterscheinungen

In der nachfolgenden Tabelle sind Nebenwirkungen in Form von Myokloni aufgeführt. Hierbei wurde die Intensität folgendermaßen charakterisiert:

- 0 = keine
- + = leichte, nur Sekundenbruchteile dauernde
Fingerbewegungen
- ++ = mittelstarke Extremitätenbewegungen
- +++ = starke Bewegungen mehrerer Muskelgruppen

Vp.	10-Sek.-Injektion	60-Sek.-Injektion
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	++	++
5	0	0
6	+	0

4. Etomidate-Nachinjektionen

a) EEG-Beurteilung

Im Verlauf der Nachinjektionsnarkosen kommt es zu tiefen Narkosestadien. Für sie ist eine hohe, langsame und unregelmäßige Tätigkeit mit überlagernden 5-7/sec.-Wellen charakteristisch, deren Frequenz in den mittleren Schlafstadien wieder zunimmt.

Abbildung: Etomidate-Nachinjektionsnarkose bei gesunder Versuchsperson (Me.Ha., 28J., männl., 70 kg, 30.9.74)

Bild a

Links: Normales Ausgangsverhalten mit niedriger, unregelmäßiger Grundtätigkeit. Im EKG Sinusrhythmus, regelmäßige Atmung.
Mitte: Nach Diazepam vermehrt niedrige, diffuse rasche Tätigkeit. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen. Atmung flacher.
Rechts: Nach Fentanyl vermehrt diffuse 4-5/sec.-Wellen, flachere Atmung.

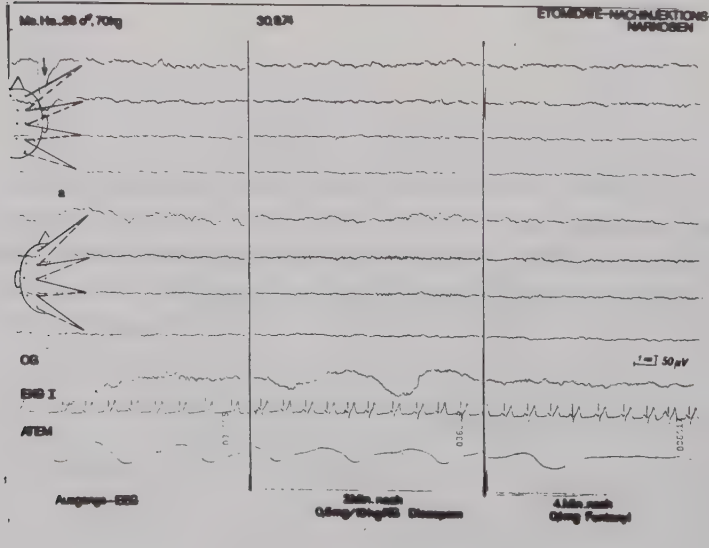


Bild b

Lins: Während Etomidate-Injektion in der 30. Sek. rascher Übergang in hohe, unregelmäßige, langsame Tätigkeit mit überlagerten, rascheren Komponenten.

Rechts: Bei Injektionsende in der 60. Sekunde langsamere 1-2/sec-Tätigkeit. Atmung flach.

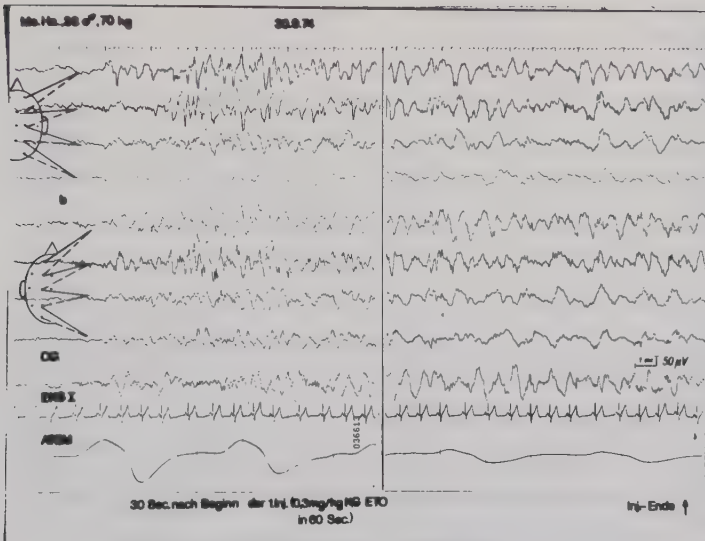


Bild c

Links: Tiefe Narkose mit relativ hoher, sehr langsamer, unregelmäßiger 0,5/sec-Tätigkeit und überlagernden, unregelmäßigen 5-7/sec-Wellen. Im EKG Pulsbeschleunigung. Im Pneumotachogramm Apnoe.

Rechts: Eine Minute später beschleunigte 1/sec-Tätigkeit und überlagernde 8-9/sec-Wellen. Pulsbeschleunigung. Flache, unregelmäßige Atmung.



Bild 6

Links und Mitte: Abnehmende mittlere Narkosestadien mit unregelmäßiger 1-2/sec-Tätigkeit, von raschen Wellen überlagert. Flache Atmung.

Rechts: Nach Beginn der 2. Stomidate-Injektion flüchtige Aktivierung von überlagernder, rascher Tätigkeit, Zunahme von unregelmäßigen, langsamen Wellen.

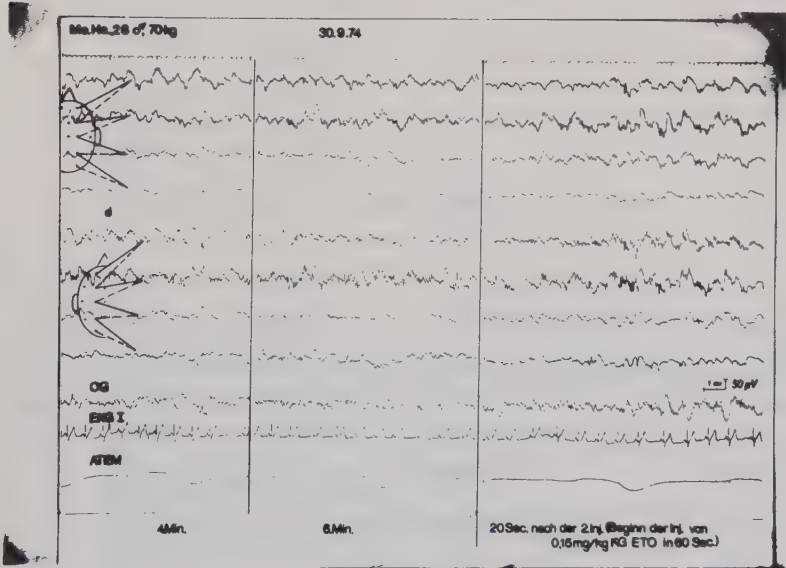


Bild e

Mittlere bis tiefe Narkosestadien mit unregelmäßiger 3-1/sec-Tätigkeit, von raschen Wellen überlagert. Sehr flache, langsame Atmung.

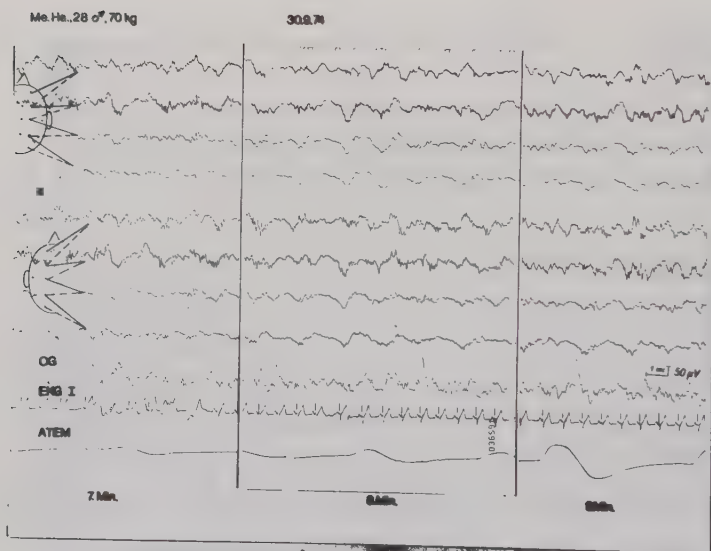


Bild f

Nach der 3. Injektion vermehrt unregelmäßige, hohe 1/sec-Wellen, weiterbestehend überlagernde rasche Tätigkeit.



Bild g

Ausklängen der tiefen Narkose, Rückkehr zu leichten Narkosestadien, scheinbar niedriger werdende langsame 1-5/sec-Wellen, überlagernde, rasche Tätigkeit, von 8 auf 11 beschleunigt, dabei wird die Atmung tiefer und regelmäßiger.

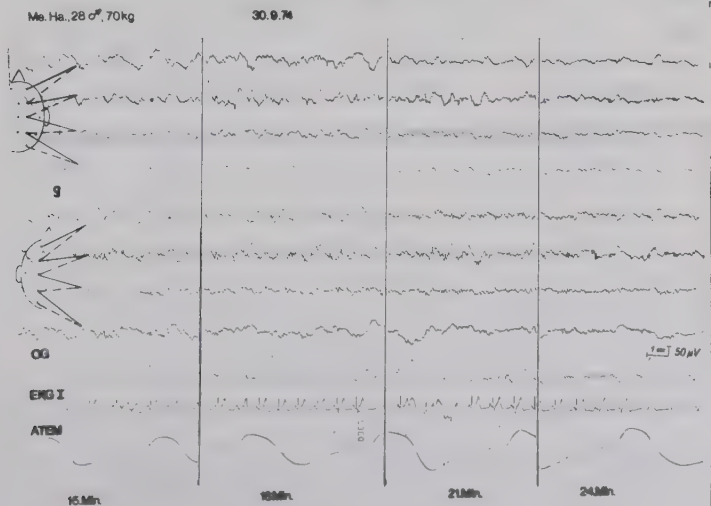
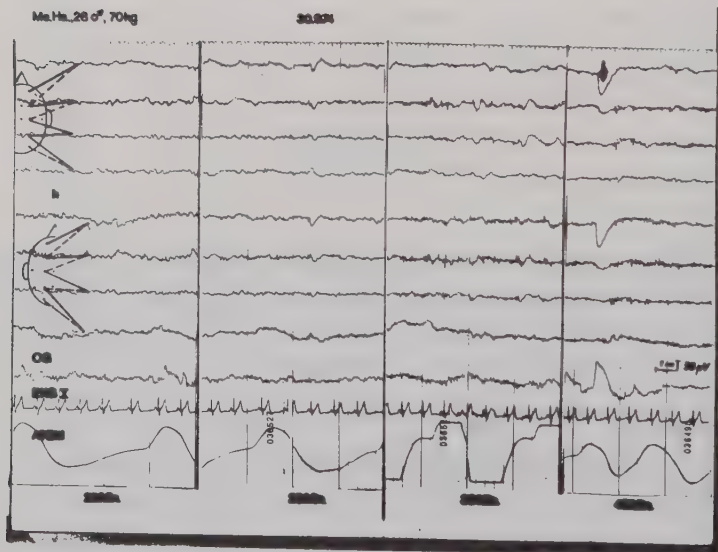
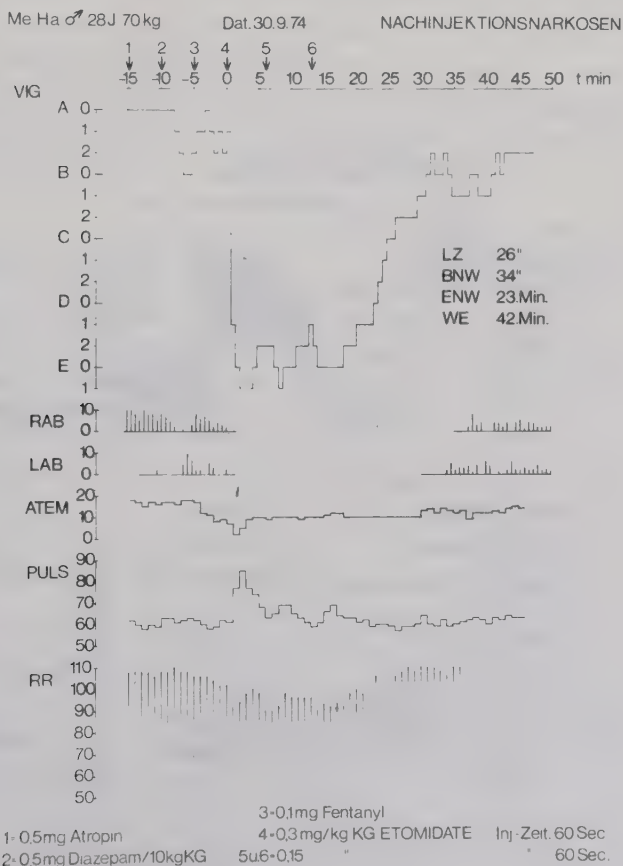


Bild h

Ausklingende, leichte Narkosestadien mit diffuser, unterlagernder 3-4/sec-Tätigkeit, Abnahme der unterlagerten, langsamen Wellen und zunehmender höherer, diffuser rascher Tätigkeit. Tiefere und raschere Atmung. In der 40. Minute höhere, diffuse Alphetätigkeit als vor Beginn der Narkose (linker Bildteil), normale visuelle Blockadereaktion.

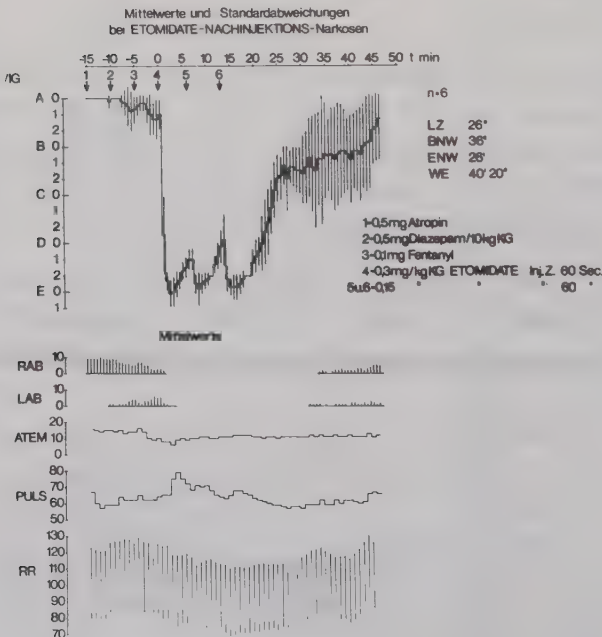


Hypnogramm: Nach einer Latenzzeit von 26 Sekunden setzt rasch eine tiefe Narkose ein. Sie hält bis zur vierten Minute an und geht dann in eine mittlere Narkose über. Durch die erste Nachinjektion in der sechsten Minute tritt sofort wieder eine tiefe Narkose ein, die bis zur zehnten Minute dauert. Die zweite Nachinjektion in der 13. Minute ruft abermals ein tiefes Narkosestadium hervor. Es dauert bis zur 18. Minute. Dann setzt eine mittlere Narkose ein. In der 25. Minute ist das Ende der narkotischen Wirkung erreicht. Innerhalb von zwei Minuten werden die leichten Narkosestadien (C₂ - C₀) durchlaufen. Ab der 26. Minute sind die Ausschlafstadien (B₂ - A₂) erreicht. Das Wirkungsende fällt in die 42. Minute.



b) Mittelwerte und Standardabweichungen:

Nach dem Mittelwertshypnogramm wird zwei Minuten nach Beginn der ersten Injektion eine tiefe Narkose erreicht, die jedoch nur kurz anhält. Ab der dritten Minute ist eine mittlere Narkose feststellbar. Sie dauert bei Schwankungen innerhalb der Stadien $E_0 - D_0$ bis zur 22. Minute an. Die Streuung bleibt in den tiefen und mittleren Narkosestadien relativ gering. Vor Beginn der zweiten Nachinjektion nimmt die Streuung zu und reicht bis in die leichten Narkosestadien ($C_2 - C_1$) hinein. Während des Abklingens kommt es zu einer stark ausgeprägten Streuung. Sie weist auf einen verhältnismäßig tiefen postnarkotischen Schlaf hin. Der Kurvenverlauf nähert sich erst kurz vor dem Ende der EEG-Ableitung dem Wachheitsstadium.



5. Etomidate-Tropfinfusionen

a) EEG-Beurteilung

Das EEG-Muster ähnelt demjenigen der Nachinjektionsnarkosen. Während der Infusion kommt es zu einer 1-2/sec-Tätigkeit mit überlagernden, raschen 10/sec-Wellen.

Abbildung: Tropfinfusionsnarkose bei gesunder Versuchsperson
(Ba.Wa., 24 J., männl., 60 kg, 9.10.74)

Bild a

Lins: Normales Ausgangsverhalten mit regelmäßiger, spindeligter Alphetätigkeit. Im Okulogramm (OG) einzelne rasche Augenbewegungen des Wachzustandes. Im EKG Sinusrhythmus, im Pneumotachogramm (Atem) regelmäßige Atmung.

Rechts: Nach Ende der ersten 60 Sekunden dauernden Etomidate-Injektion Induktionsstadium von mehr als 60 Sekunden Dauer mit höherer, weiter diffundierender 10/sec-Tätigkeit. Dabei langsame Bulbusbewegungen und flüchtige Apnoe. Sodann Übergang in mittlere Narkosestadien mit hoher 1-2/sec-Tätigkeit, die von 7-8/sec-Wellen überlagert wird.

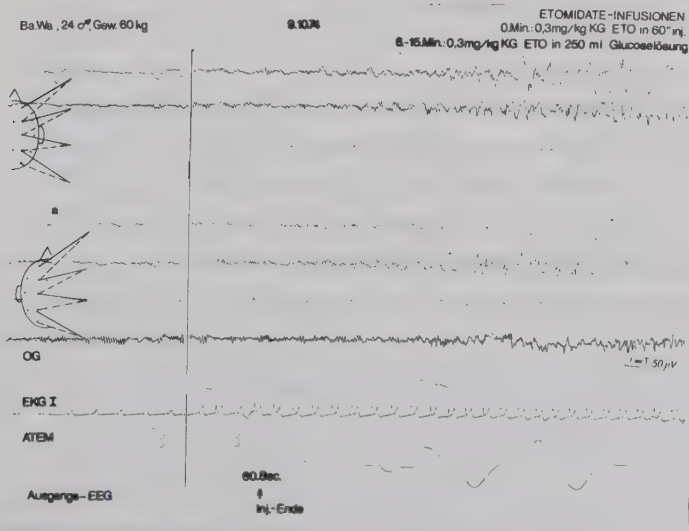


Bild b

Links: Hohe 2-3/sec-Tätigkeit mit überlagernden 6-7/sec-Wellen.
Während der Infusion weiterbestehend niedrigere 1-2/sec-Tätigkeit
mit überlagernden raschen 10/sec-Wellen. Regelmäßige, tiefe
Atmung.

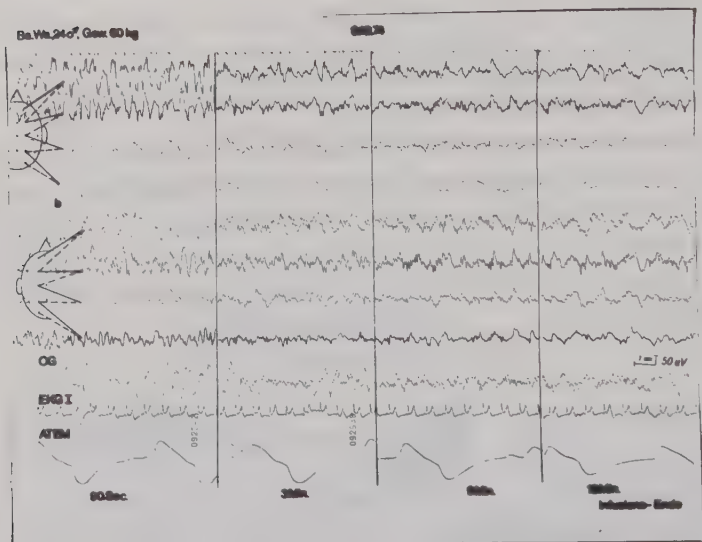
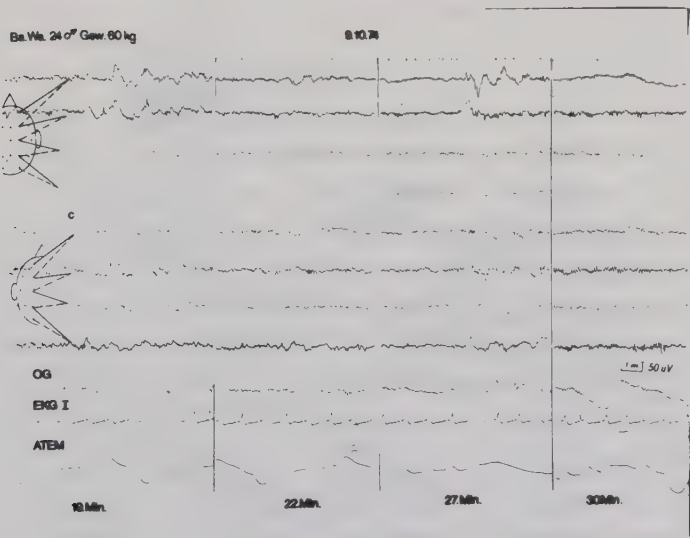
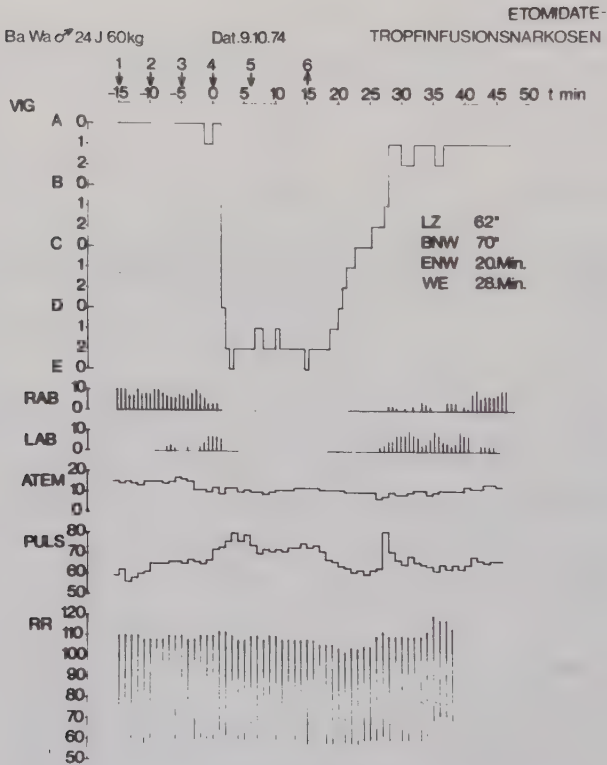


Bild c

Nach Infusionsende wechselnde Aktivitätsformen mit Serien von hohen, bilateralen 1/sec-Wellen, die von rascheren 2-3/sec-Wellen überlagert sind. In den Intervallen zwischen diesen Delta-Serien niedrigere, unterlagerte, langsame 4-7/sec-Wellen und raschere 8-9/sec-Tätigkeit. Flachere Atmung. In der 30. Minute ausklingendes Narkosestadium mit unregelmäßigerer, diffuser 9-10/sec-Tätigkeit als vor Narkosebeginn (linker Bildteil); dabei langsame Bulbusbewegungen.



Hypnogramm: Nach einer Latenzzeit von 62 Sekunden stellt sich eine mittlere Narkose ein. Sie hält ziemlich konstant bis zur 20. Minute an. Das Wirkungsende wird in der 28. Minute erreicht.

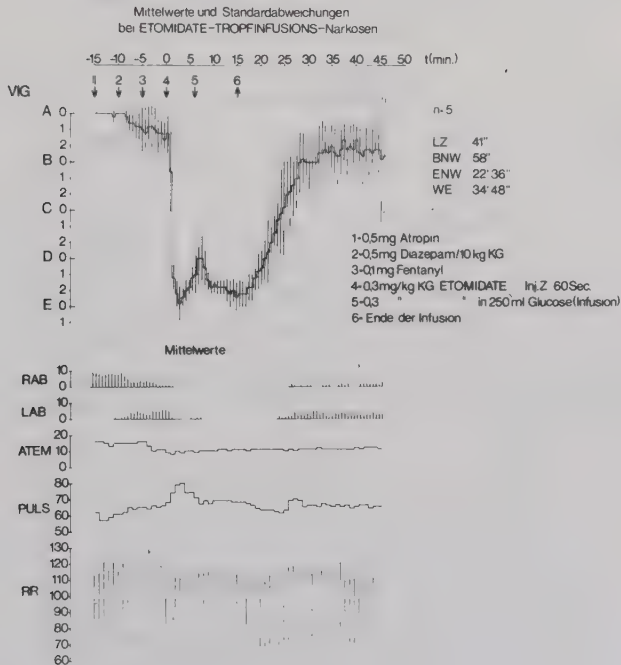


1-0.5mg Atropin
2-0.5mg Diazepam/10kg KG
3-0.1mg Fentanyl

4-0.3mg/kg KG ETOMIDATE Inj.-Zeit: 60Sec.
5-0.3 " " in 250 ml Glucose(Infusion)
6-Ende der Infusion

b) Mittelwerte und Standardabweichungen:

Durch die Injektion von Etomidate wird eine mittlere Narkose mit geringer Streuung hervorgerufen. Zum Zeitpunkt des Infusionsbeginns hat die Streuung stark zugenommen. Leichte Narkosestadien werden erreicht. Nach Infusionsbeginn nimmt die Streuung wieder ab. Beim Übergang von den mittleren zu den leichten Narkosestadien und vor allem während des Abklingens, das bereits in der 25. Minute beginnt, wird die Streuung am größten. Sie bleibt jedoch erheblich geringer als bei den Etomidate- Nachinjektionen im selben Zeitraum.



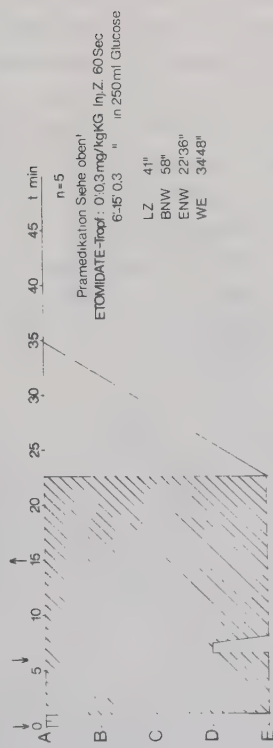
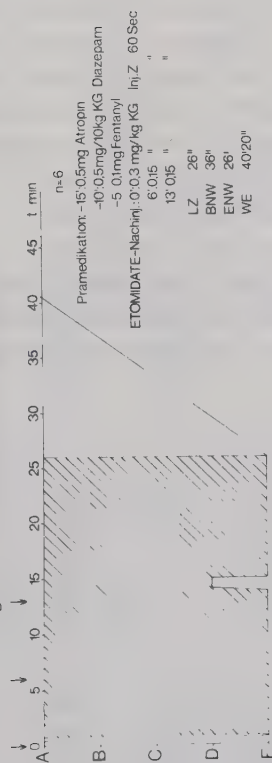
o. Vergleich des Narkoseverlaufs zwischen Etomidate-
Nachinjektionen und Etomidate- Tropfinfusionen

a) Vergleich der Wirkungsmerkmale

Nachinjektionen				
Vp.	LZ	BNW	ENW	WE
7	26"	34"	23'	42'
8	24"	28"	44'	47'
9	26"	40"	22'20"	43'
10	29"	36"	20'	45'
11	26"	32"	24'	34'
12	26"	46"	23'	31'
Mittelwert:	26"	36"	26'	40' 20"

Tropfinfusionen				
Vp.	LZ	BNW	ENW	WE
7	52"	61"	26'	44'
8	36"	48"	25'	47'
9	27"	70"	18'	23'
10	62"	70"	20'	28'
11	29"	42"	24'	32'
Mittelwert:	41"	58"	22'36"	34'48"

Vergleich zweier Mittelwerte der Wirkungszeiten



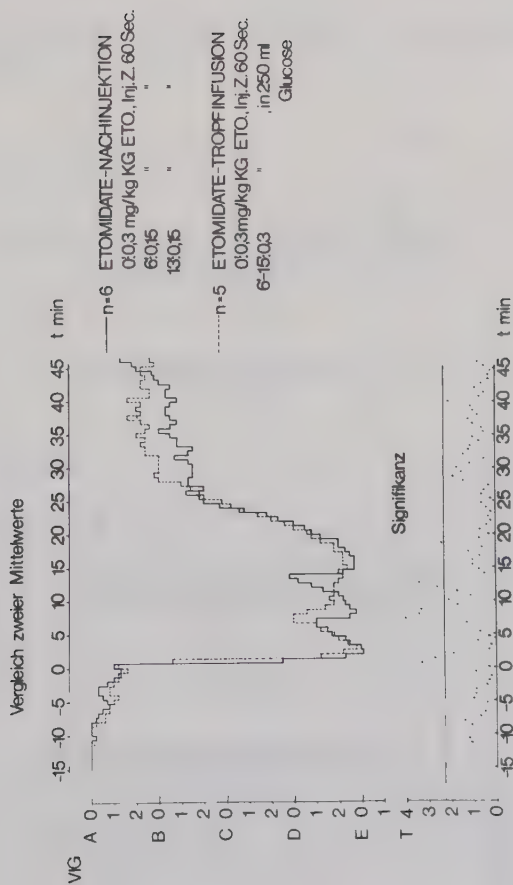
b) Signifikanz

Entsprechend der Anzahl von elf Versuchen ergab sich eine Signifikanzschwelle von $T = 2,262$.

Zum Zeitpunkt der ersten Etomidate- Injektion trat ein signifikanter Unterschied auf, der auf das individuell sehr unterschiedliche Anfluten zurückzuführen ist.

Von der siebten bis zur neunten Minute befanden sich die Versuchspersonen bei den Nachinjektionen in einer signifikant tieferen Narkose. In der 12. und 13. Minute war der Schlaf bei den Infusionsnarkosen signifikant tiefer. Außer einer kurzzeitigen signifikanten Differenz in der 18. Minute ergaben sich wegen der hohen Streuung in der Rückbildungsphase keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Narkosearten. Ab der 27. Minute zeigt die vergleichende Schlafkurvendarstellung einen tieferen postnarkotischen Schlaf bei den Nachinjektionen.

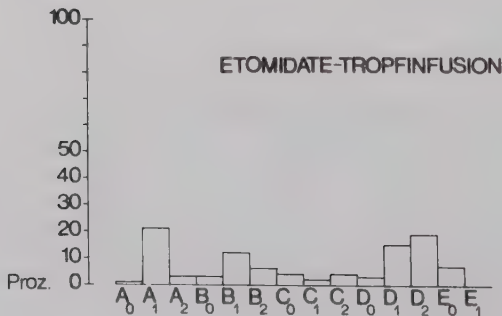
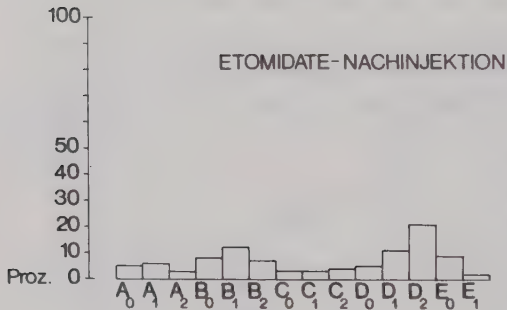
Von den Wirkungsmerkmalen weist der Beginn der narkotischen Wirkung (BNW) einen signifikanten Unterschied auf, der sich, wie oben ausgeführt, durch das unterschiedliche Anfluten erklären läßt. LZ, ENW und WE waren nicht signifikant verschieden.



c) Prozentualer Anteil der Schlafstadien an der Gesamt-
ableitungszeit

Die vergleichende Darstellung des prozentualen Anteils der einzelnen Schlafstadien zeigt bei den Nachinjektionen eine größere Häufigkeit tiefer Narkosestadien im Vergleich zu den Infusionsnarkosen. Der Anteil leichter Narkosestadien ist bei beiden Narkosearten gleich gering. Die Tropfinfusionsnarkosen weisen einen hohen Prozentsatz von A₁-Stadien auf. Er entspricht der rascheren Rückbildung bei dieser Narkoseart.

PROZENTUALER ANTEIL DER SCHLAFSTADIEN
AN DER GESAMTABLEITUNGSZEIT



d) Graphoelemente

Um die Häufigkeit der Graphoelemente vergleichen zu können, mußte die Anzahl der ausgewerteten Versuche von beiden Narkosearten gleich sein, also jeweils $n = 5$. Deshalb konnten die Ergebnisse von Vp. 12 hier nicht berücksichtigt werden.

Vergleich der Graphoelemente bei Serie II

Nachinjektionen:

Vp.	✓	K/w	G	P	Σ
7	0	22	657	0	5
8	1	26	376	0	0
9	3	28	535	0	5
10	1	27	444	0	0
11	0	13	394	21	15
Summe:	5	116	2406	21	25

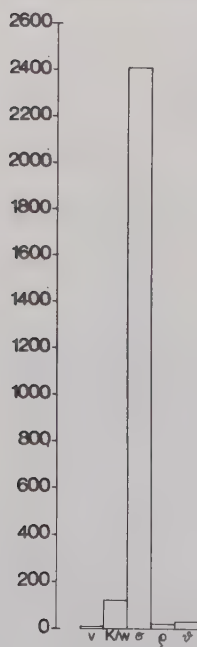
Tropfinfusionen:

Vp.	✓	K/w	G	P	Σ
7	2	80	569	0	0
8	0	56	526	0	0
9	0	4	371	0	0
10	2	20	358	0	16
11	0	5	411	0	14
Summe:	4	165	2175	0	30

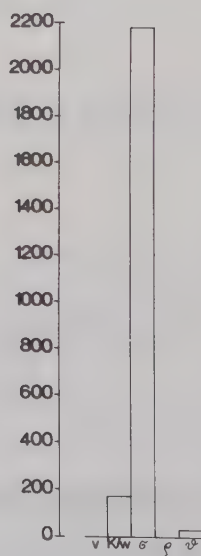
Es fällt auf, daß bei den Nachinjektionen mehr Sigmaspindeln festzustellen sind.

BESONDERE GRAPHOELEMENTE

ETOMIDATE-NACHINJEKTION



ETOMIDATE-TROPFINFUSION



e) Fragenkatalog: Subjektive Empfindungen

	Nachinjektionen n=6		Tropfinfusionen n=5	
	ja	nein	ja	nein
1. Fühlten Sie sich nach der Narkose matter als vorher?	5	1	4	1
2. Hatten Sie das Gefühl geschlafen zu haben?	3	3	1	4
3. Hatten Sie ein ungutes Gefühl im Magen?	0	6	0	5
4. Hatten Sie nach der Narkose Kopfschmerzen?	1	5	1	4
5. Konnten Sie nach der Narkose klar denken?	4	2	3	2
6. Hatten Sie ein Kältegefühl an den Extremitäten?	0	6	0	5
7. Hätten Sie sich getraut, Auto zu fahren?	5	1	4	1
8. Würden Sie die Narkose empfehlen?	6	0	5	0
9. Welche Narkose bevorzugen Sie?				

Vier von fünf Probanden gaben der Nachinjektionsmethode den Vorzug.

Zusätzliche Angaben: Ein Proband (Vp. 9) berichtete, er habe nach den Nachinjektionen unter Gleichgewichtsstörungen gelitten. Außerdem sei er danach müde gewesen, während er sich nach der Tropfinfusionsnarkose sofort wieder frisch gefühlt habe. Beide Narkosen hätten bei ihm leichte Geschmacksveränderungen hervorgerufen.

f) Motorische Begleiterscheinungen

Vp.	Nachinjektionen	Tropfinfusionen
7	0	0
8	++	0
9	0	0
10	0	0
11	+++	0
12	0	-

7. Etomidate in verschiedenen Dosen

a) 0,1mg/kg KG Etomidate

aa) EEG-Beurteilung

Charakteristisch ist eine diffuse, hohe, unregelmäßige 2-3/sec-Tätigkeit. Sie wird von rascheren Wellen überlagert. Die Amplituden der langsamen Wellen nehmen in der 2. Minute ab.

Abbildung: Narkose bei 10-Sek.-Injektion von 0,1 mg/kg KG Etomidate bei gesunder Versuchsperson (Dr.Jö., 28J., männl., 72 kg, 7.10.74)

Bild a

Links: Ausgangsverhalten mit etwas niedriger, regelmäßiger spindelig 10/sec-Tätigkeit.

Rechts: Nach Diazepam wechselnde Grundtätigkeit mit zeitweiser Reduktion der Alphawellen und Übergang in niedrige, diffuse 3-5/sec-Wellen. Regelmäßige Atmung.

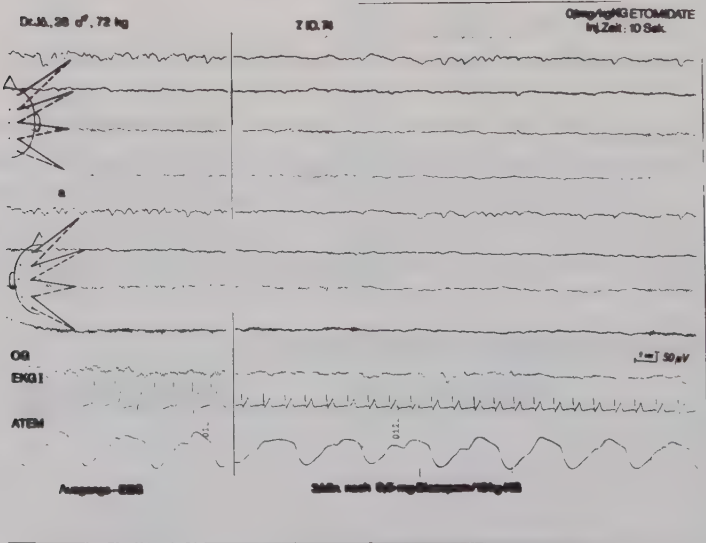


Bild b

10 Sekunden nach Injektionsende flüchtiges Induktionsstadium mit höherer, diffuser, unregelmäßiger 9-10/sec-Tätigkeit und raschem Übergang in mittlere Narkosestadien mit diffuser, hoher, unregelmäßiger 3-2/sec-Tätigkeit, die von rascheren 8-9/sec-Wellen überlagert wird. Dabei wird die Atmung flacher und langsamer.

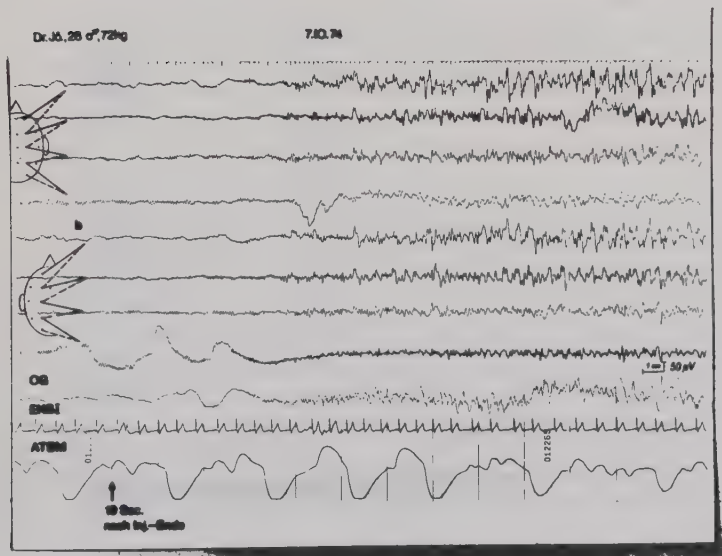


Bild c

Rückkehr von ausklingenden mittleren zu leichten Narkosestadien.
Dabei abnehmende Amplituden der langsamen 2-3/sec-Wellen,
Weiterbestand von diffuser, unregelmäßiger, rascher 9/sec-Tätigkeit.

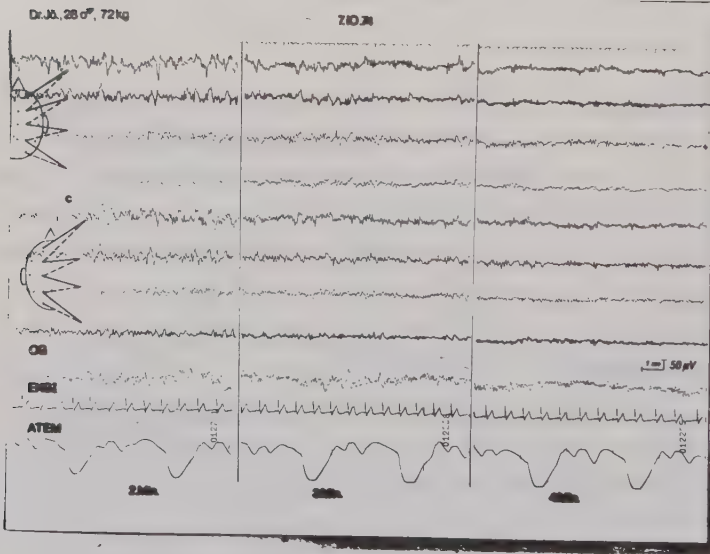
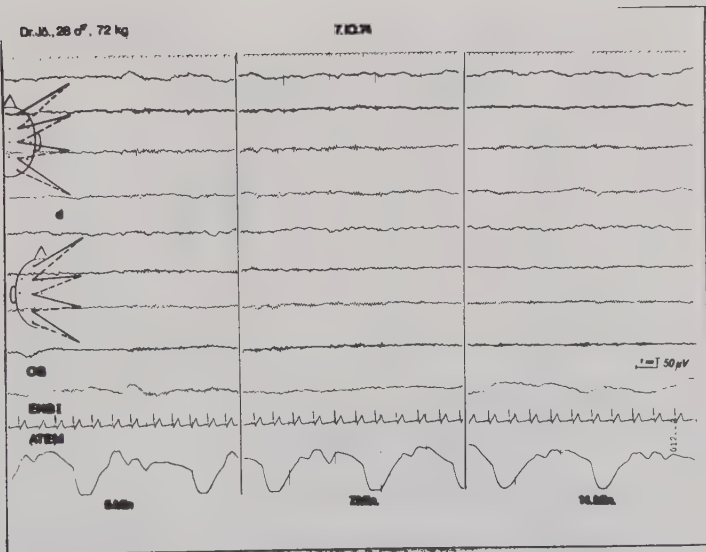


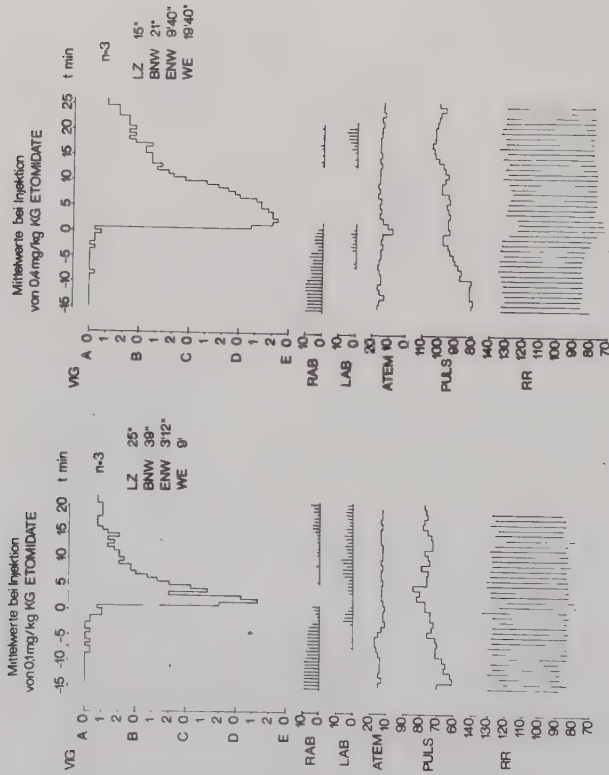
Bild d

Ausklingenae, leichte Narkose mit niedrigen, unterlagerten, diffusen β -4/sec-Wellen. Dabei wird die spindelige Alphetätigkeit regelmäßiger. Gelegentlich langsame Bulbusbewegungen.



bb) Mittelwerte:

Das Mittelwertshypnogramm zeigt eine 80 Sekunden dauernde mittlere Narkose, die nach einer hohen Schwankung bis in das Stadium B₂ (Induktion) und nach raschem Durchlauf der leichten Narkosestadien in die ausklingenden Stadien übergeht.



b) 0,2 mg/kg KG Etomidate

aa) EEG-Beurteilung

Abbildung: Narkose bei 10-Sek.-Injektion von 0,2 mg/kg KG Etomidate bei gesunder Versuchsperson (Dr.Jö., 28J., männl., 72 kg, 11.10.74)

Bild a

Links: Normales Ausgangsverhalten mit etwas niedriger, spindeligem Alphaschritt.

Mitte: Nach Diazepam zeitweilige Reduktion der Alphaschritt und Übergang in niedrige, diffuse, unregelmäßige 4-5/sec-Wellen.

Rechts: Nach Fentanyl längere Strecken von unregelmäßiger, diffuser 3-5/sec-Tätigkeit, zeitweilig von unregelmäßigen 9/sec-Spindeln überlagert. Langsame Bulbusbewegungen.

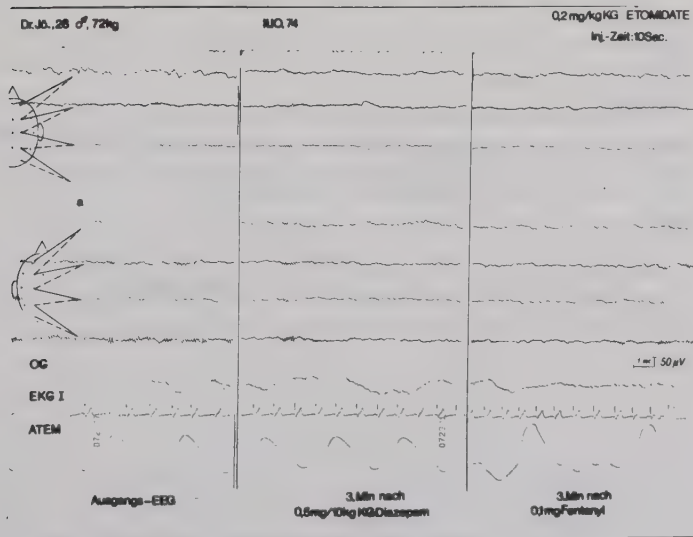


Bild b

Nur flüchtiges Induktionsstadium mit höherer, diffuser, unregelmäßiger 7-9/sec-Tätigkeit, nur wenige Sekunden dauernd. Rascher Übergang in hohe, bilaterale 3-2/sec-Tätigkeit, die von rascheren, unregelmäßigen 6-7/sec-Wellen überlagert wird. Apmoe von mehr als 12 Sekunden Dauer.

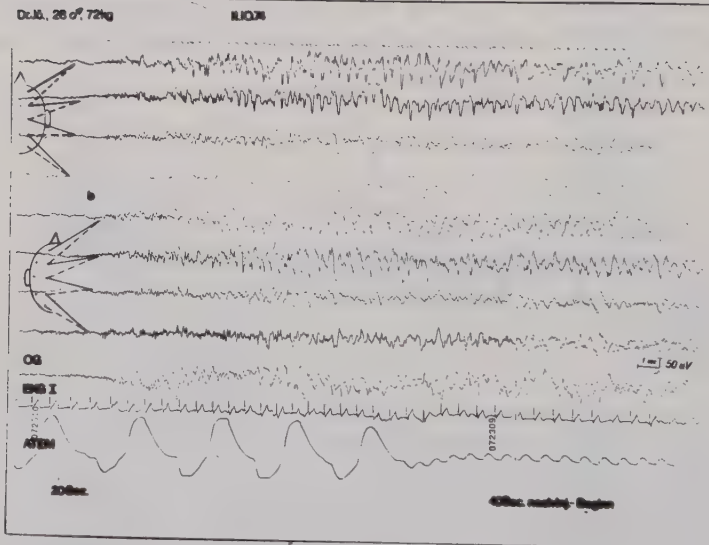


Bild c

Übergang von ausklingenden mittleren zu leichten Narkosestadien. Abnehmende, diffuse 1-2/sec-Wellen, dabei auch Abnahme der überlagerten, raschen 8-9/sec-Tätigkeit, die in raschere, niedrige 9-10/sec-Wellen übergeht.

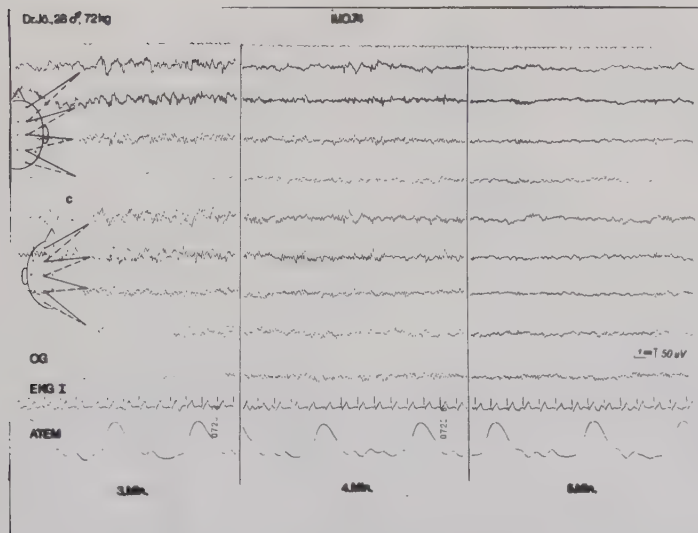
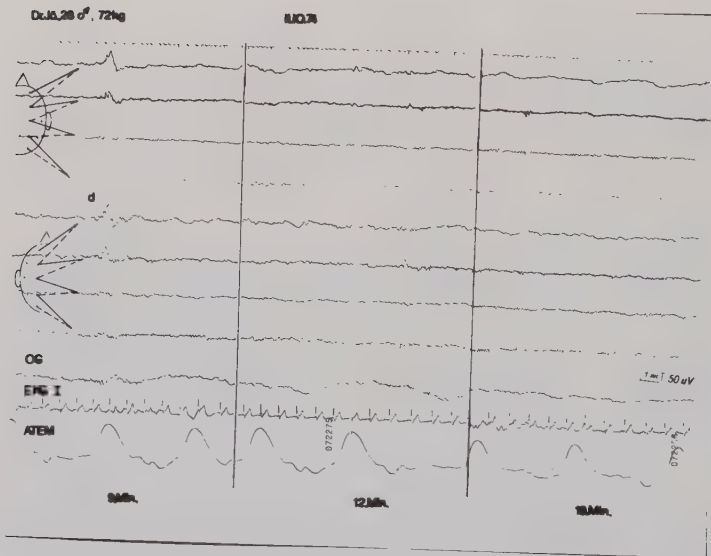
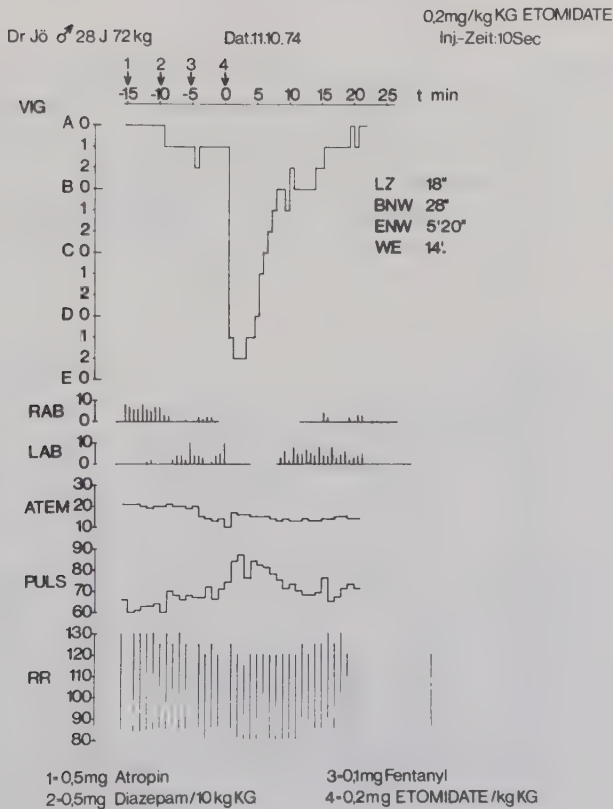


Bild d

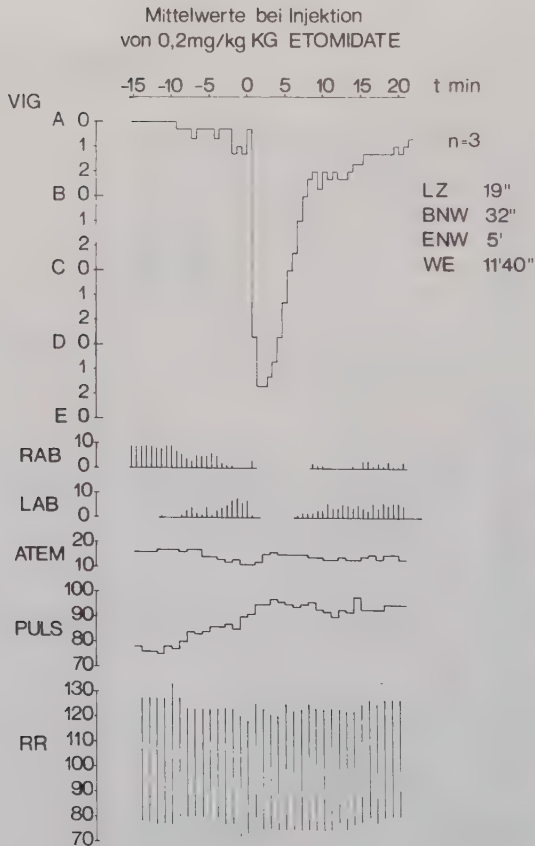
Ausklingende, leichte Narkose mit diffuser 3-5/sec-Tätigkeit. Isolierter K-Komplex im linken Bildteil. In der 18. Minute Angleich an das Ausgangsverhalten, jedoch stärkere Diffusion der 9-10/sec-Alphatätigkeit als vor Narkosebeginn. Langsame Bulbusbewegungen.



Hypnogramm: Nach einer Latenzzeit von 18 Sekunden kommt es zu einer mittleren Narkose. Das Ende der narkotischen Wirkung tritt nach fünf Minuten und 20 Sekunden ein. Die Kurve steigt in der Rückbildungsphase langsamer an als bei Injektion von 0,1 mg/kg KG Etomidate.



bb) Mittelwerte: Das Mittelwertshypnogramm weist gegenüber den Mittelwerten bei der Dosis von 0,1 mg/kg KG Etomidate ein kontinuierlicheres Abklingen auf.



c) 0,3 mg/kg KG Etomidate

Die erhobenen Befunde stimmen im wesentlichen mit den Ergebnissen von Serie I überein.

d) 0,4 mg/kg KG Etomidate

aa) EEG- Beurteilung:

Auffallend ist hier, daß in der 24. Minute noch kein Angleich an das Ausgangsverhalten stattgefunden hat.

Abbildung: Narkose bei 10-Sek.-Injektion von 0,4 mg/kg KG Etomidate bei gesunder Versuchsperson (We.Jo., 26J., männl., 68 kg, 7.10.74)

Bild a

Normales Ausgangsverhalten mit regelmäßiger, spindelig-er Alphas-aktivität, 2 Sekunden nach Ende der 10 Sekunden dauernden Etomidate-Injektion rascher Übergang in hohe 3-1/sec-Tätigkeit, anfänglich diffuse, überlagernde, höhere 7-9/sec-Wellen, die im weiteren Verlauf niedriger und auf 7-6/sec verlangsamt werden. Apnoe von 8 Sekunden Dauer.

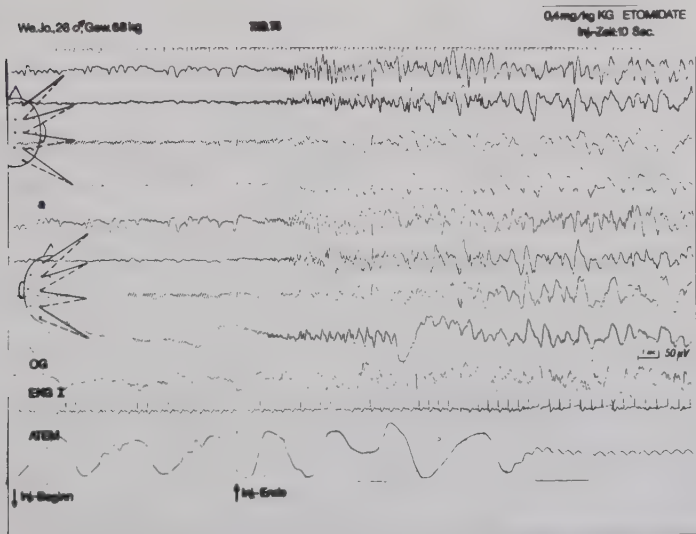


Bild b

Übergang von mittleren Narkosestadien mit hoher 1-2/sec-Tätigkeit, von rascheren 6-7/sec-Wellen überlagert, in ausklingende leichte Narkosestadien mit unterlagerten, diffusen 3-4/sec-Wellen und überlagernder 7-10/sec-Tätigkeit mit geringeren Unregelmäßigkeiten.

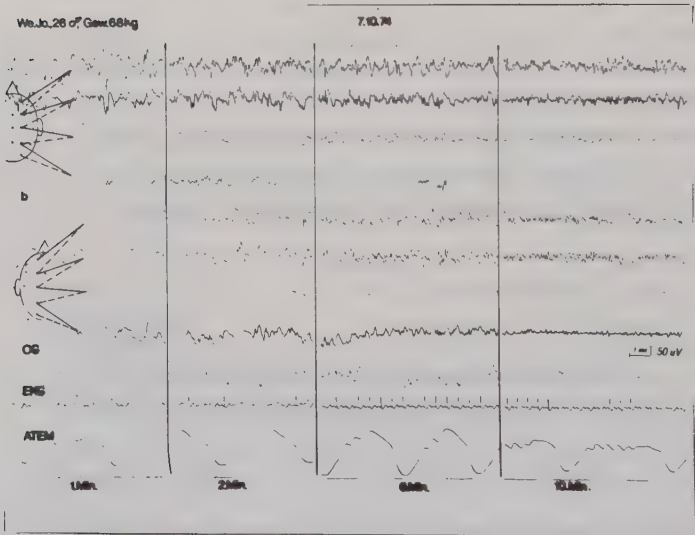
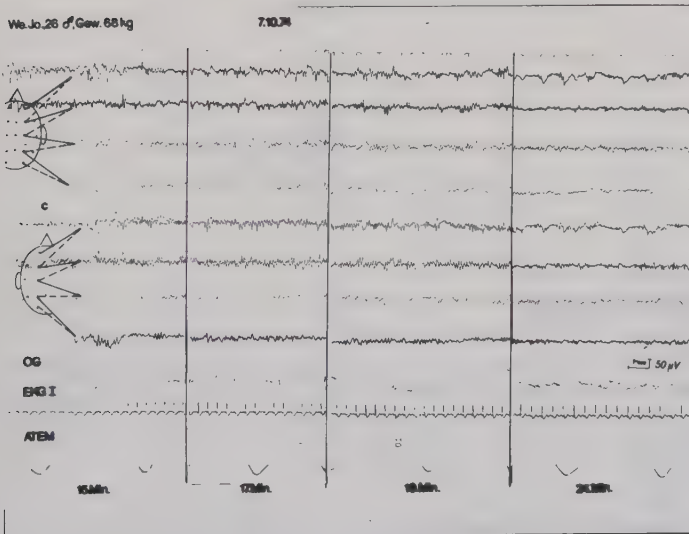
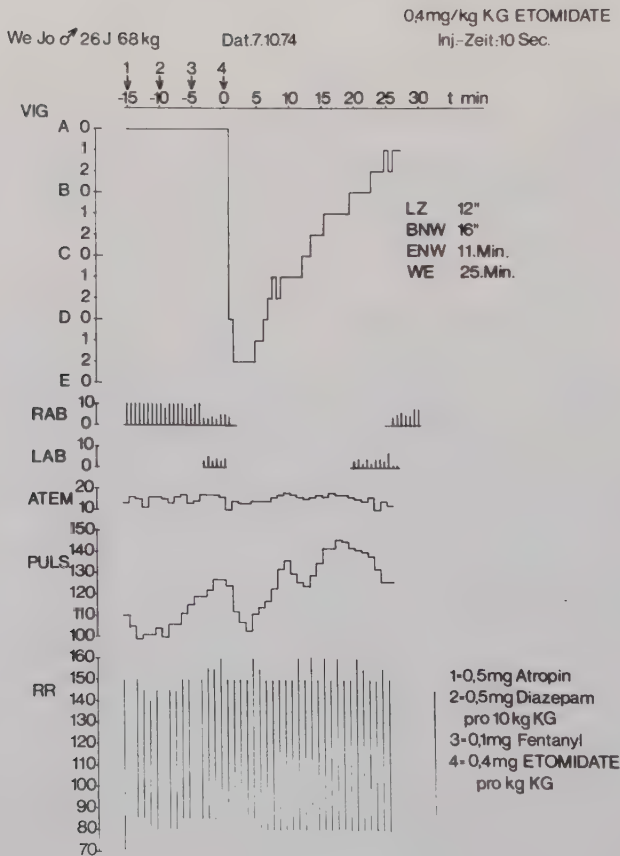


Bild c

Ausklingende, leichte Narkosestadien mit diffusen, unterlagerten 2-3/sec-Wellen bei diffuser, unregelmäßiger 9-10/sec-Tätigkeit. In der 24. Minute noch kein Angleich an das Ausgangsverhalten, weiterbestehend unterlagerte 4/sec-Wellen, unregelmäßigere Alphanütigkeit als vor Narkosebeginn (linker Bildteil). Langsame Bulbusbewegungen.



Hypnogramm: Nach einer Latenzzeit von 12 Sekunden bildet sich eine mittlere Narkose aus, die bis zur 7. Minute anhält. Der weitere Verlauf ist bemerkenswert, da die Kurve nun fast linear in das Stadium leichter Schläfrigkeit führt.



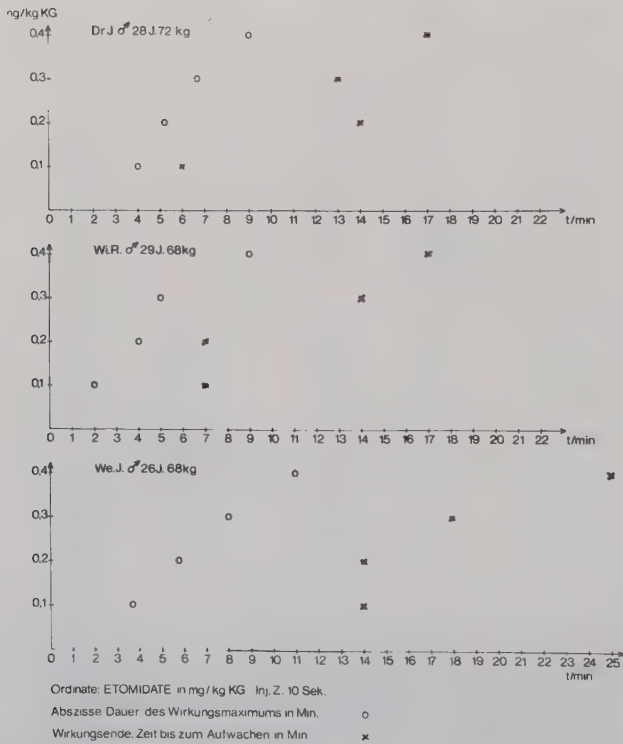
bb) Mittelwerte: Das Mittelwertshypnogramm zeigt nach kurzer Latenzzeit eine mittlere Narkose an. Sie dauert bis zur neunten Minute. Der Kurvenverlauf weist auf eine im Vergleich zu den oben beschriebenen Dosierungen langsamere Rückbildung hin. (Siehe Abb. auf S. 51a)

e) Vergleich der Wirkungsmerkmale

Vp.	Dosis		LZ	BNW	ENW	WE
	mg/kg	KG				
13	0,1		19"	24"	3'40"	14'
	0,2		17"	24"	5'40"	14'
	0,3		12"	16"	8'	18'
	0,4		12"	16"	11'	25'
14	0,1		28"	56"	2'	7'
	0,2		22"	44"	4'	6'
	0,3		15"	21"	5'	14'
	0,4		14"	22"	9'	17'
15	0,1		27"	38"	4'	6'
	0,2		18"	28"	5'20"	14'
	0,3		12"	16"	6'40"	13'
	0,4		20"	24"	9'	17'
Mittelwerte:	0,1		25"	39"	3'12"	9'
	0,2		19"	32"	5'	11'40"
	0,3		13"	18"	6'35"	15'
	0,4		15"	21"	9'40"	19'40"

Die graphische Darstellung des Endes der narkotischen Wirkung (ENW) und des Wirkungsendes (WE) in einem Zeit-Dosis- Diagramm zeigt eine nahezu lineare Abhängigkeit des ENW von der Dosis, während das Wirkungsende in keiner so auffälligen Relation zur Dosis steht, da sein Eintritt in stärkerem Maße Reizen von außen unterliegt.

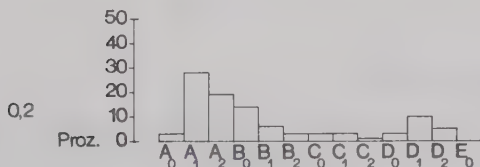
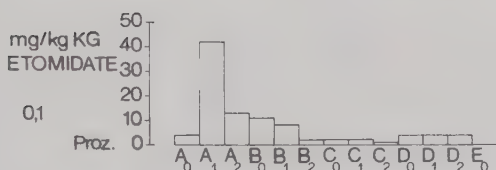
Wirkungsmaximum und Wirkungsende in Abhängigkeit
von der ETOMIDATE-Dosis



f) Prozentualer Anteil der Schlafstadien an der Gesamt - ableitungszeit

Tiefe Narkosestadien werden bei allen vier Dosierungsarten kaum erreicht. Bei höheren Dosen nehmen die mittleren Narkosestadien prozentual zu, während sich die Stadien C₀ - C₂ in ihrem Anteil kaum ändern. Im Vergleich zur Dosis von 0,1 mg/kg KG Etomidate, die zu einem kurzen Tiefschlaf und zu einem sehr leichten postnarkotischen Schlaf mit vielen A₁- Stadien führt, haben höhere Dosen eine langsamere Rückbildung zur Folge.

PROZENTUALER ANTEIL DER SCHLAFSTADIEN AN DER GESAMTABLEITUNGSZEIT



g) Graphoelemente

Vergleich der Graphoelemente bei Serie III

0,1 mg/kg KG Etomidate:

Vp.	✓	K/w	G	P	2
13	0	0	153	0	7
14	0	1	96	0	0
15	0	0	110	0	0
Summe:	0	1	359	0	7

0,2 mg/kg KG Etomidate:

Vp.	✓	K/w	G	P	2
13	0	0	221	0	0
14	0	0	134	0	0
15	7	4	171	0	0
Summe:	7	4	526	0	0

0,3 mg/kg KG Etomidate:

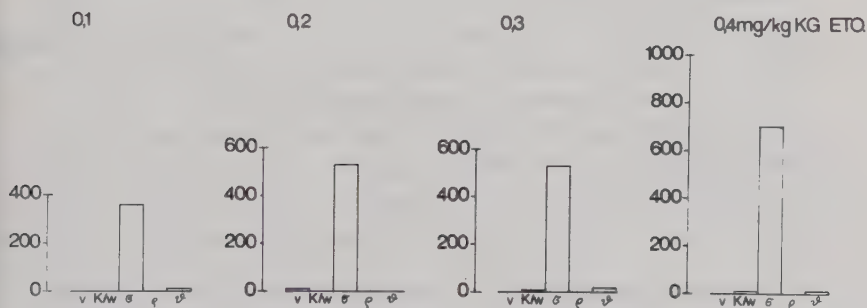
Vp.	✓	K/w	G	P	2
13	0	0	246	0	10
14	1	4	169	0	9
15	3	9	117	0	1
Summe:	4	13	532	0	20

0,4 mg/kg KG Etomidate:

Vp.	✓	K/w	G	P	2
13	0	0	248	0	0
14	1	7	225	0	9
15	2	2	222	0	1
Summe:	3	9	695	0	10

Der Säulenvergleich spricht für eine Zunahme der Sigma-spindeln bei höheren Dosen von Etomidate.

Häufigkeit der besonderen Graphoelemente bei verschiedenen
ETOMIDATE-Dosen (n=3)



h) Subjektive Empfindungen

Die Probanden gaben folgendes an:

Vp. 13: Die beiden Narkosen mit den geringeren Dosen seien angenehmer gewesen. Nach den Versuchen mit 0,3 und 0,4 mg/kg KG Etomidate habe er sich etwas benommen gefühlt, vor allem beim Aufstehen sei er sehr müde gewesen. Er hatte nach keinem Versuch das Gefühl geschlafen zu haben.

Unangenehme Nachwirkungen wurden verneint.

Vp. 14: Die Narkose mit 0,3 mg/kg KG Etomidate sei am angenehmsten gewesen. Bei den geringeren Dosen hatte der Proband nicht das Gefühl geschlafen zu haben. Dagegen habe die Dosis von 0,4 mg/kg KG Etomidate tiefen Schlaf bei ihm hervorgerufen. Nach den Narkosen sei er sogleich wieder frisch gewesen. Er habe keine Nebenwirkungen verspürt.

Vp.15: Am angenehmsten war nach Meinung des Probanden die Narkose mit 0,2 mg/kg KG Etomidate. Bei diesem Versuch habe er nicht geschlafen und keinerlei Nachwirkungen verspürt. Dagegen sei er bei den anderen Versuchen nie bei Bewußtsein gewesen, und er habe danach immer eine leichte Benommenheit bei sich bemerkt.

i) Motorische Begleiterscheinungen

Vp.	0,1	0,2	0,3	0,4	(Etomidate-Dose)
13	0	0	0	0	
14	0	++	0	+++	
15	0	0	0	+	

9. Okulogramm

Rasche Augenbewegungen (RAB) treten im Wachzustand häufig auf und dienen als Maß der motorischen Aktivität.

Willkürliche und unwillkürliche Bulbusbewegungen lassen sich meistens nicht vom flüchtigen Öffnen und Schließen der Augen- und Lidreflexen unterscheiden. In der Narkose erlöschen die RAB völlig.

Die langsamen Augenbewegungen (LAB) bestehen aus pendelartigen Bewegungen der Bulbi mit einer Zyklusdauer von drei bis sieben Sekunden. In den tiefen Schlafstadien verschwinden sie im allgemeinen. Die LAB sind gewöhnlich mit dem Schläfrigkeitsstadium B verbunden.

Bei allen von uns durchgeführten Narkosen nahmen die RAB im Anschluß an die Diazepam- Injektion (10. Minute vor Etomidate- Injektion) ungefähr zeitlinear ab. Gleichzeitig waren mehr LAB feststellbar.

Verhalten der Augenbewegungen bei den verschiedenen Versuchsserien:

Serie I: Nach Ablauf der Latenzzeit verschwanden die raschen und langsamen Augenbewegungen völlig. Die RAB setzten bei beiden Narkosearten in der achten Minute wieder ein, blieben jedoch bis zum Ende der EEG- Ableitung schwach. Dagegen zeigte sich beim Vergleich der LAB ein deutlicher Unterschied. Sie setzten bei der 10- Sekunden- Injektion in der sechsten Minute ein, bei der 60- Sekunden- Injektion kehrten sie in der achten Minute wieder zurück und traten insgesamt häufiger auf als bei der 10- Sekunden- Injektion.

Serie II: Die RAB kehrten bei den Tropfinfusionen in der 26. Minute zurück, bei den Nachinjektionen tauchten sie sieben Minuten später auf. Die motorische Aktivität scheint somit bei den Nachinjektionen länger blockiert gewesen zu sein als bei den Infusionsnarkosen. Die LAB setzten in beiden Fällen etwa zwei Minuten vor Beginn der RAB ein. Bei den Tropfinfusionen waren sie wesentlich häufiger als bei den Nachinjektionen.

Serie III: Die Dosis scheint die motorische Aktivität zu beeinflussen.

So traten bei Injektion von 0,1 mg/kg KG Etomidate wesentlich häufiger RAB als bei den anderen Dosen auf. Bei der Dosis von 0,4 mg/kg KG Etomidate waren die RAB während der Ableitungszeit fast verschwunden. Die LAB erschienen bei der Dosis von 0,1 mg während des ganzen Narkoseverlaufs. Sie zeigten keine so ausgeprägte Dosisabhängigkeit wie die RAB. Bei keiner Narkose kehrten die Augenbewegungen während des Abklingens zum Ausgangsverhalten zurück.

Die Mittelwerte des Okulogramms können den Tabellen im Anhang entnommen werden.

9. Der Verlauf von Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck bei den verschiedenen Narkosen

Für jeden einzelnen Versuch wurde über ein Intervall von jeweils fünf Minuten der Mittelwert von Herz-, Atemfrequenz und Blutdruckwerten gebildet, wobei die Mittelwerte der ersten fünf Minuten (Zeit zwischen $t = -15'$ und $t = -10'$) 100% entsprachen. In Abhängigkeit davon konnte das Verhalten dieser Parameter für die gesamte Versuchsdauer in Prozentwerten ausgedrückt werden. Diese Werte wurden anschließend für jede Versuchsreihe gemittelt.

Betrachtet man das Verhalten der Kreislaufparameter, so ist hervorzuheben, daß bei fast allen Narkosen eine Erhöhung der Herzfrequenz um etwa 14% eintrat. Der systolische und diastolische Blutdruck sank nie um mehr als 10% ab. Eine Ausnahme war hier lediglich bei der Dosis von 0,4 mg/kg KG Etomidate festzustellen, wo der diastolische Blutdruck den Ausgangswert um 20% unterschritt.

Bemerkenswert ist der Einfluß von Etomidate auf die Atemfrequenz. Die Injektion von Etomidate senkte in der Regel die bereits durch Fentanyl herabgesetzte Zahl der Atemzüge um weitere 12%. Während des Narkoseverlaufes nahm die Atemtätigkeit wieder zu, blieb jedoch um 10 - 20% unter dem Ausgangswert.

IV. Diskussion

Mit den beschriebenen EEG-Untersuchungen sollte der Einfluß von Etomidate auf die Hirnfunktion geprüft werden. Durch den Vergleich verschiedener Applikationsarten des Hypnotikums versuchten wir, zu Aussagen über deren klinische Verwendbarkeit zu gelangen.

Die Einflüsse von Etomidate auf das EEG:

Bei allen von uns durchgeführten Narkosen traten im EEG langsame Wellen über den hinteren Schädeldregionen auf. Sie scheinen Ausdruck einer Enthemmung neuronaler Systeme im subkortikalen Bereich zu sein, denn die Hauptwirkung von Etomidate besteht in der Blockade des Cortex. Die bei früheren Narkoseversuchen aufgetretenen Myokloni konnten durch Prämedikation mit 0,5 mg/10 kg KG Diazepam und 0,1 mg Fentanyl weitgehend ausgeschaltet werden.

Die einmalige Injektion von Etomidate in den erprobten Dosierungen führte in der Regel zu einer Narkose von mittlerer Tiefe. Der Anteil tiefer Schlafstadien (E-Stadien) war wesentlich geringer als bei Nachinjektion bzw. Tropfinfusion des Mittels.

Der wichtigste Unterschied, den die Narkosen mit einfacher Etomidate-Injektion (Serie I und III) aufwiesen, lag in einer verschiedenen langen Narkosezeit. Im Narkoseverlauf ergaben sich bei unterschiedlicher Injektionsgeschwindigkeit (Serie I) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schlaftiefe. Das mittlere Narkosestadium (D) wurde fast nie überschritten. Lediglich die Narkosezeit dauerte bei der 60-Sek.-Injektion um etwa eine Minute länger als bei der 10-Sek.-Injektion.

Die Verabreichung von Etomidate in verschiedenen Dosen (Serie III) hatte nach unseren Versuchsergebnissen fast nur auf die Dauer der narkotischen Wirkung einen nennenswerten Einfluß. Die Zunahme des prozentualen Anteils tiefer Schlafstadien war bei Steigerung der Dosis von 0,1mg/kg KG auf

0,4 mg/kg KG verschwindend gering. Sogar bei Injektion von 0,4 mg/kg KG Etomidate waren initial kaum tiefe Narkosestadien festzustellen. Dagegen nahm die Narkosezeit mit steigender Dosis beinahe linear zu, während die Dauer des postnarkotischen Schlafes keine derartig strenge Beziehung zur verabreichten Dosis aufwies.

Die mehrmalige Gabe von Etomidate führte zu tiefen Narkosestadien (Serie II). Durch Nachinjektion bzw. Tropfinfusion des Hypnotikums sollte die nach der Einleitung erreichte Schlaf-tiefe über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden. Schon in früheren Untersuchungen hatte sich herausgestellt, daß die zweimalige Injektion einer bestimmten Etomidate-Dosis eine längere Narkose erzeugt als die Verabreichung der selben Menge in einer einzigen Injektion. Unsere Narkosen wurden mit 0,3 mg/ kg KG Etomidate eingeleitet, wobei im einen Fall der Schlaf durch zweimalige Nachinjektion von 0,15 mg/kg KG, im andern Fall durch Infusion von 0,3 mg/kg KG Etomidate in einer Glukoselösung erhalten wurde. Der Verabreichung von Etomidate als Infusion lag die Überlegung zugrunde, daß durch diese Applikationsart nur minimal notwendige, über längere Zeit konstante Konzentrationen des Hypnotikums im Gehirn erreicht werden könnten. Auffallend war bei unseren Versuchen, daß die wiederholte Injektion des Pharmakons einen tieferen und längeren postnarkotischen Schlaf zur Folge hatte. Während der Rückbildungsphase wiesen die Nachinjektionsnarkosen im Vergleich zu den Tropfinfusionsnarkosen eine größere Standardabweichung auf. Sie stellt einen Hinweis auf individuelle Unterschiede bei der Elimination von Etomidate dar. Möglicherweise läßt sich der längere postnarkotische Schlaf durch eine unterschiedliche Proteinbindung von Etomidate erklären, die durch die jeweilige Applikationsart bedingt ist.

Sigma-Spindeln:

Sie sind im allgemeinen an die Stadien B₂- C geknüpft. Jedes Hypnotikum erzeugt ein gewisses Ausmaß dieser Sigma-Spindeln. So rufen Barbiturate und Benzodiazepine sehr viele dieser Elemente hervor. Durch die vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden,

daß steigende Dosen von Etomidate jeweils mehr Sigma-Spindeln produzieren. Auffallend ist auch die vermehrte Anzahl dieser Elemente bei den Nachinjektionen im Vergleich zu den Tropf-
infusionsnarkosen. Hierin liegt möglicherweise eine gewisse Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, in denen festgestellt wurde, daß Etomidate-Nachinjektionsnarkosen mehr Graphoelemente hervorrufen als Etomidate- Kombinationsnarkosen.

Kreislauf, Atmung:

Wie schon in früheren Untersuchungen erwies sich Etomidate auch hier als ein sehr kreislaufschonendes Hypnotikum. Bemerkenswert war der Einfluß von Etomidate auf die Atemfrequenz. Nach der stark Atemdepressorischen Wirkung von Fentanyl wurde die Zahl der Atemzüge durch Etomidate zusätzlich herabgesetzt. Inwieweit das Pharmakon selbständig subkortikale Strukturen zu beeinflussen vermag, muß vorerst offen bleiben. Möglicherweise kann Etomidate eine solche Wirkung erst im Verein mit Fentanyl entfalten.

V. Zusammenfassung

1. An 15 gesunden Versuchspersonen wurden Etomidate- Narkosen durchgeführt, die sich im Applikationsmodus und in der Dosierung unterschieden. Verglichen wurden Narkosen bei gleicher Dosis und verschiedenen Injektionszeiten, Nachinjektionen und Tropfinfusionsnarkosen. Außerdem wurde die Wirkung verschiedener Dosen von Etomidate bei gleicher Injektionszeit untersucht.
2. Bei unterschiedlich rascher Injektion von 0,3 mg/kg KG Etomidate zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Narkoseverlauf. Von den Wirkungsmerkmalen wies nur der Narkosebeginn (BNW) einen signifikanten Unterschied auf.
3. Der Vergleich von Nachinjektionen und Tropfinfusionsnarkosen ergab nur kurzzeitige signifikante Unterschiede. Bis auf den Narkosebeginn (BNW) waren die Wirkungsmerkmale nicht signifikant verschieden.
4. Bei steigenden Etomidate- Dosen von 0,1 - 0,4 mg/kg KG ergab sich eine fast lineare Zunahme der Narkosedauer (ENW) in Abhängigkeit von der Dosis.
5. Depressorische Einflüsse von Etomidate auf die Atmung konnten nachgewiesen werden.
6. Myokloni wurden durch Diazepam und Fentanyl weitgehend unterdrückt.
7. Das subjektive Empfinden wurde im allgemeinen bei allen Narkosen günstig beurteilt.

VI. Anhang: Tabellen

1. Mittelwerte der Schlafzeiten, Standardabweichungen und Signifikanzwerte

M = Mittelwerte

S = Standardabweichung

T = Signifikanz

Serie I: 0,3 mg/kg KG Etomidate bei verschiedenen Injektions-
zeiten

	10-Sek.-Injektion		60-Sek.-Injektion		
Zeit:	M	S	M	S	T
	0,2	0,41	0,0	0,00	1,198
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
-14:	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,2	0,41	0,0	0,00	1,198
-12:	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
-10:	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,2	0,41	0,0	0,00	1,198
	0,5	0,84	0,7	0,52	-0,496
-8:	0,3	0,52	0,5	0,84	-0,496
	0,7	0,82	0,5	0,84	0,418
	0,5	0,55	0,8	1,17	-0,569
-6:	0,7	0,52	0,8	1,17	-0,191
	0,7	0,52	1,0	0,63	-0,900
	0,2	0,41	0,7	0,82	-1,337
-4:	0,5	0,55	1,3	1,03	-1,679
	0,8	0,75	1,2	0,75	-0,924
	1,0	0,63	1,3	1,51	-0,449
-2:	0,7	0,52	1,7	1,51	-1,534
	0,8	0,41	1,2	0,75	-1,147
	1,0	0,63	1,2	0,98	-0,420
0:	0,8	0,75	0,8	0,75	0,000
	10,2	0,75	5,5	2,81	3,960
	11,3	0,52	10,7	0,52	2,000

Zeit:	10-Sek.-Injektion		60-Sek.-Injektion		
	M	S	M	S	T
2:	11,5	0,55	11,3	0,52	0,648
	11,0	0,00	11,3	0,82	-0,897
	10,5	0,55	11,2	0,75	-1,844
4:	10,2	0,75	10,7	0,52	-1,343
	10,0	0,89	10,5	0,84	-1,001
	9,3	1,03	9,7	1,03	-0,673
6:	8,7	1,21	9,0	1,26	-0,420
	8,5	1,37	8,2	1,72	0,111
	7,5	1,64	8,0	1,41	-0,566
8:	6,7	1,75	5,8	2,93	0,646
	6,3	1,86	5,2	2,79	0,804
	4,8	1,17	5,0	3,16	-0,145
10:	3,5	1,52	4,5	2,88	-0,752
	3,2	1,47	3,0	2,45	0,172
	2,2	1,17	2,7	1,86	-0,558
12:	2,2	1,17	2,3	1,51	-0,128
	2,2	1,17	2,3	1,37	-0,136
	2,0	1,26	1,7	1,63	0,357
14:	2,2	1,47	2,2	1,94	0,000
	1,8	2,14	1,5	1,38	0,289
	2,2	1,94	1,3	0,82	1,047
16:	1,8	0,98	1,3	1,03	0,862
	1,0	0,71	1,0	0,63	0,000
	1,0	0,71	1,5	0,55	-1,365
18:	1,2	0,98	1,3	0,52	-0,221
	1,2	0,98	1,2	0,75	0,000
	1,2	0,98	1,0	0,63	0,421
20:	1,2	0,98	0,8	0,75	0,794
	1,0	0,63	1,0	0,89	0,000

Signifikanz der Wirkungsmerkmale:

LZ = -2,16

BNW = 3,68

ENW = -1,19

WE = 0,21

Serie II: Etomidate- Nachinjektions- und Tropfinfusions-
narkosen

Zeit:	Nachinjektionen		Tropfinfusionen		
	M	S	M	S	T
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
-14:	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
-12:	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,2	0,45	-1,103
	0,2	0,41	0,0	0,00	1,082
-10:	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,0	0,00	0,000
	0,0	0,00	0,2	0,45	-1,103
-8:	0,2	0,41	0,6	0,55	-1,385
	0,3	0,82	0,6	0,55	-0,695
	0,5	1,22	0,8	0,84	-0,464
-6:	0,8	1,17	0,8	0,84	0,000
	0,7	0,82	1,0	1,41	-0,442
	0,5	0,55	1,2	1,64	-0,990
-4:	0,3	0,52	0,8	1,30	-0,870
	0,3	0,52	0,8	1,30	-0,870
	0,7	0,82	1,0	1,41	-0,442
-2:	1,0	1,26	1,2	1,30	-0,256
	1,3	1,03	1,2	0,84	0,174
	1,3	1,21	1,6	1,34	-0,390
0:	1,0	0,89	1,2	1,30	-0,303
	8,5	2,35	3,6	2,51	3,341
	11,3	0,52	10,2	0,84	2,668
2:	12,1	0,75	11,2	0,84	1,879
	12,0	0,89	11,8	1,10	0,334
	11,5	0,84	11,4	0,55	0,228
4:	11,3	0,52	11,0	0,71	0,810
	10,7	0,52	10,8	0,45	-0,337
	10,5	0,55	10,2	0,84	0,714

Zeit:	Nachinjektionen		Tropfinfusionen		
	M	S	M	S	T
0:	10,0	0,63	10,0	1,22	0,000
	10,0	0,63	9,0	1,73	1,326
	11,5	0,55	9,0	1,41	4,027
3:	11,8	0,98	9,6	1,14	3,447
	11,5	0,55	10,4	0,55	3,305
	11,3	0,52	10,8	0,45	1,686
10:	11,2	0,41	10,6	0,55	2,077
	11,0	0,00	10,8	0,45	1,103
	10,3	0,52	10,8	0,45	-1,686
12:	9,8	0,75	10,8	0,45	-2,604
	9,2	0,98	11,0	0,71	-3,416
	8,8	1,60	11,2	0,84	-3,009
14:	11,2	0,75	11,0	0,71	0,451
	11,7	0,52	11,4	0,89	0,699
	11,7	0,82	11,2	0,84	0,997
16:	11,7	0,82	11,2	0,84	0,997
	11,5	0,55	11,2	0,84	0,714
	11,3	0,52	10,8	0,84	1,212
18:	11,0	0,00	10,8	0,84	0,590
	11,0	0,00	10,2	0,84	2,361
	10,2	0,75	9,8	1,10	0,717
20:	9,8	0,98	9,6	1,14	0,313
	9,5	0,84	9,0	1,41	0,731
	9,0	1,67	8,6	1,95	0,367
22:	8,3	1,97	8,0	2,00	0,250
	7,7	1,97	7,4	1,82	0,260
	6,8	1,72	6,6	1,67	0,195
24:	5,7	1,75	6,2	2,68	-0,373
	5,0	1,41	5,8	2,86	-0,607
	4,8	1,47	5,0	1,45	-0,226
26:	4,2	1,17	4,8	2,17	-0,587
	5,0	2,00	4,4	1,95	0,501
	4,3	1,03	4,0	1,87	0,338
28:	4,3	1,21	3,0	1,87	1,395
	4,5	1,38	2,8	1,64	1,877
	4,5	1,38	3,0	1,87	1,533

Zeit:	Nachinjektionen		Tropfinfusionen		
	M	S	M	S	T
30:	4,7	1,75	3,0	1,56	1,683
	4,3	2,16	3,0	1,58	1,116
	3,7	2,42	3,0	1,58	0,554
32:	4,3	2,73	2,4	1,67	1,353
	4,5	3,45	2,4	1,95	1,204
	3,8	2,95	2,2	1,64	1,082
34:	3,8	3,87	2,4	1,95	0,731
	3,5	3,15	2,0	1,41	0,980
	3,0	2,19	2,4	1,52	0,516
36:	3,5	2,88	2,6	1,02	0,603
	3,8	3,19	2,2	1,64	1,001
	3,5	3,21	1,6	1,34	1,229
38:	3,3	2,88	2,2	1,64	0,754
	3,3	2,58	2,0	1,41	1,003
	3,5	2,17	2,2	1,64	1,100
40:	3,8	2,17	1,6	0,89	2,109
	3,3	2,34	2,4	1,52	0,737
	3,3	2,50	2,6	1,82	0,520
42:	3,5	2,88	2,2	1,64	0,891
	3,0	2,61	2,2	1,64	0,592
	2,8	2,86	2,4	1,52	0,280
44:	2,7	2,94	2,2	1,79	0,331
	2,0	2,10	2,2	1,64	-0,173
	1,8	2,14	2,8	4,02	-0,529
46:	1,3	1,51	2,6	3,58	0,814

Signifikanz der Wirkungsmerkmale:

LZ = -2,45

BNW = -3,77

ENW = 0,82

WE = 1,14

Serie III: Etomidate in verschiedenen Dosen
(Mittelwerte der Schlafstiefen)

Zeit:	0,1	0,2	0,3	0,4	(Dosis in mg/kg KG)
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
-14:	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
-12:	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
-10:	0	0	0	0	
	0	0,3	0	0	
	0,3	0,3	0	0,3	
-8:	0,3	0,3	0	0	
	0	0,7	0	0	
	0,3	0,3	0	0	
-6:	0	0,3	0	0	
	0	0,3	0	0	
	0,3	0,7	0	0	
-4:	0	0,3	0	0,3	
	0	0,3	0,3	0	
	0,3	0,7	0,7	0,3	
-2:	0,3	1,3	0,7	0,3	
	1,0	1,0	0,3	0,3	
	1,0	1,3	0,7	0,7	
0:	0,7	0,3	0,7	0,3	
	8,0	8,7	10,7	9,7	
	10,3	10,7	11,3	11,0	
2:	9,3	10,7	10,7	11,3	
	5,0	10,3	10,7	11,0	
	7,3	9,7	10,3	11,0	
4:	6,3	8,7	10,3	10,7	
	5,0	7,3	9,3	10,3	
	4,3	6,0	9,0	10,3	
6:	3,7	5,3	8,7	10,0	
	3,0	4,0	7,7	9,0	
	2,7	3,0	7,3	8,7	

Zeit:	0,1	0,2	0,3	0,4	(Dosis in
8:	2,7	2,3	6,7	8,3	mg/kg KG
	2,0	2,0	4,7	7,7	
	2,3	2,7	4,0	7,0	
10:	2,0	2,0	4,0	5,7	
	2,0	2,0	4,0	5,0	
	1,7	2,0	3,7	4,7	
12:	1,3	2,3	3,7	4,0	
	1,7	2,3	2,7	4,3	
	1,3	2,0	2,3	3,7	
14:	2,0	1,7	2,3	3,7	
	1,3	1,7	2,0	3,7	
	1,0	1,3	2,0	3,3	
16:	0,7	1,3	1,7	3,3	
	0,7	1,3	1,7	3,7	
	0,7	1,3	1,7	2,7	
18:	1,0	1,3	1,3	2,3	
	1,0	1,3	1,3	2,7	
	1,0	1,0	1,3	2,3	
20:	1,0	1,3	0,7	2,7	
	0,7	1,0	0,7	2,3	
	-	-	-	2,3	
22:	-	-	-	2,3	
	-	-	-	1,7	
	-	-	-	1,7	
24:	-	-	-	1,7	
	-	-	-	1,0	
	-	-	-	1,0	

2. Mittelwerte des Okulogramms

Serie I: 0,3 mg/kg KG Etomidate bei verschiedenen Injektionszeiten

	10-Sek.-Injektion		60-Sek.-Injektion	
Zeit: ,	RAB	LAB	RAB	LAB
	6,0	1,6	9,0	0,3
	8,3	0,8	8,5	0,0
-14:	8,5	0,0	8,3	0,0
	8,3	0,5	8,5	0,0
	7,6	1,3	8,6	0,1
-12:	7,6	0,3	8,6	0,3
	7,0	1,1	7,6	0,3
	6,8	1,1	7,8	0,6
-10:	7,3	0,6	8,0	0,1
	8,6	0,0	8,0	0,0
	5,1	1,8	5,0	1,0
-8:	4,5	2,8	4,8	2,0
	3,8	3,1	4,5	2,8
	2,8	4,8	3,8	2,3
-6:	3,1	5,5	3,1	3,0
	3,3	4,6	2,3	4,3
	4,8	2,0	3,6	2,8
-4:	5,3	2,3	3,0	2,8
	3,0	4,8	2,3	3,5
	1,8	5,1	1,0	5,1
-2:	2,8	5,3	0,3	6,6
	2,3	6,5	0,6	7,1
	2,1	6,3	0,3	6,0
0:	2,6	4,1	2,1	4,3
	2,1	2,0	2,0	4,1
	0,0	0,3	0,0	1,3
2:	0,0	0,3	0,0	0,0
	0,0	0,3	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
4:	0,0	1,3	0,0	0,0
	0,0	0,3	0,0	0,0
	0,0	0,3	0,0	0,0

	10-Sek.-Injektion		60-Sek.-Injektion	
Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
6:	0,0	1,1	0,0	0,0
	0,0	1,0	0,0	0,0
	0,3	0,3	0,6	0,5
8:	0,3	0,3	1,0	1,1
	0,3	0,6	1,0	0,6
	1,0	1,3	0,6	1,5
10:	1,5	1,5	0,0	3,5
	2,6	2,0	0,0	3,6
	3,0	2,3	0,3	5,1
12:	1,8	3,5	1,1	4,6
	1,3	3,3	1,3	3,5
	2,0	2,8	1,3	4,3
14:	2,0	1,5	1,8	3,0
	2,0	2,1	1,0	4,0
	2,6	3,1	1,0	5,8
16:	2,0	2,1	1,0	5,3
	2,8	3,5	2,0	5,5
	3,0	3,3	2,8	5,5
18:	3,0	5,1	2,8	5,0
	3,0	3,1	3,1	3,8
	3,6	2,5	2,8	5,6
20:	3,2	3,6	3,1	4,3
	4,3	4,1	3,1	6,1

Serie II: Etomidate- Nachinjektions- und Tropfinfusions-
narkosen

	Nachinjektionen		Tropfinfusionen	
Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
	9,3	0,2	9,6	0,0
	9,3	0,0	9,2	0,0
	9,3	0,0	9,4	0,0
-14:	9,1	0,0	8,4	0,0
	9,6	0,3	8,2	0,4
	9,0	0,3	9,4	0,0
-12:	9,1	0,3	8,6	0,2
	8,5	0,5	7,8	1,2

	Nachinjektionen		Tropfinfusionen	
Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
-10:	8,7	0,5	8,4	0,0
	8,5	0,2	8,8	0,8
	7,1	0,7	7,0	2,4
-8:	6,7	0,8	5,4	2,2
	6,1	1,3	3,2	3,8
	5,2	2,5	3,4	4,2
-6:	5,0	4,1	2,6	5,4
	5,3	3,7	3,6	4,0
	7,0	2,3	3,0	4,0
-4:	7,3	0,8	3,6	3,2
	5,0	2,7	2,8	3,4
	4,5	3,3	2,8	5,0
-2:	3,2	4,3	1,8	5,0
	2,3	5,5	1,2	5,2
	2,7	4,7	0,6	6,2
0:	2,5	4,7	1,2	5,8
	2,1	2,1	1,4	5,0
	0,0	0,6	0,4	1,2
2:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
4:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,8
6:	0,0	0,0	0,0	0,2
	0,0	0,0	0,0	0,6
	0,0	0,0	0,0	0,6
8:	0,0	0,0	0,0	0,4
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
10:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
12:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0

	Nachinjektionen		Tropfinfusionen	
Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
14:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
16:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,2	0,0	0,0
18:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
20:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
22:	0,0	0,0	0,0	0,4
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
24:	0,0	0,0	0,0	1,6
	0,0	0,0	0,0	1,2
	0,0	0,0	0,0	1,4
26:	0,0	0,0	0,0	2,4
	0,0	0,0	1,6	2,2
	0,0	0,0	0,6	3,6
28:	0,0	0,0	0,4	5,0
	0,0	0,0	1,2	2,8
	0,0	0,0	0,2	5,2
30:	0,6	0,0	0,6	5,2
	0,8	0,0	0,8	5,6
	0,2	0,8	0,4	4,8
32:	0,0	0,8	1,2	4,6
	0,3	0,5	0,0	3,4
	0,5	0,5	0,8	3,8
34:	1,5	0,3	0,6	2,2
	1,3	0,7	0,8	3,8
	0,3	0,2	0,4	3,8
36:	1,3	0,3	0,0	4,2
	1,8	0,7	0,8	3,2
	1,5	1,0	1,8	4,4

Zeit:	0,1 mg/kg KG Etomidate		0,2mg/kg KG Etomidate	
	RAB	LAB	RAB	LAB
-6:	6,6	0,6	4,6	0,6
	6,6	0,6	5,3	3,6
	7,0	0,3	6,0	1,3
-4:	7,0	0,0	5,3	2,6
	6,3	0,3	2,0	4,3
	4,0	2,6	1,3	4,6
-2:	0,6	6,3	0,6	6,7
	1,3	5,6	0,0	8,0
	1,6	4,6	0,0	6,0
0:	2,6	3,0	0,0	7,0
	3,6	1,6	3,3	1,3
	0,3	0,6	0,0	0,0
2:	0,0	0,6	0,0	0,0
	0,3	0,3	0,0	0,0
	0,3	1,6	0,0	0,0
4:	0,0	4,3	0,0	0,0
	0,0	3,0	0,0	0,0
	1,3	2,6	0,0	0,0
6:	0,0	3,3	0,0	0,0
	0,0	5,0	0,3	1,3
	0,0	6,0	0,0	2,3
8:	0,0	5,6	0,0	2,3
	1,6	4,3	2,0	2,0
	0,0	6,0	1,0	3,3
10:	0,0	7,0	0,6	3,3
	1,3	3,3	0,0	6,3
	1,3	4,0	0,0	4,0
12:	1,0	3,6	0,0	3,6
	0,3	4,6	0,0	5,7
	1,0	3,3	0,0	5,0
14:	1,3	4,0	0,6	4,3
	0,6	4,6	0,3	5,3
	3,0	2,6	2,6	3,6
16:	4,3	3,6	3,0	3,3
	3,6	1,6	1,3	5,6
	3,3	2,0	2,0	4,0

Zeit:	Nachinjektionen		Tropfinfusionen	
	RAB	LAB	RAB	LAB
38:	2,8	0,8	1,2	3,8
	2,3	1,2	2,2	4,6
	2,3	0,2	0,0	5,0
40:	2,3	1,7	0,4	5,4
	1,8	1,5	0,2	5,4
	2,7	0,8	2,2	2,6
42:	2,8	0,8	2,0	2,4
	2,3	1,5	1,8	3,2
	3,0	0,8	2,0	3,4
44:	4,0	2,3	2,2	3,6
	4,7	1,5	2,0	2,8
	5,3	1,3	2,2	3,0
46:	5,0	1,5	2,6	3,4

Serie III: Etomidate in verschiedenen Dosen

Zeit:	0,1mg/kg KG Etomidate		0,2mg/kg KG Etomidate	
	RAB	LAB	RAB	LAB
-14:	9,3	0,0	9,3	0,0
	8,6	0,3	9,0	0,0
	8,6	0,0	8,6	0,0
	9,3	0,0	8,6	0,0
	9,3	0,0	8,6	0,0
-12:	9,0	0,0	8,3	0,3
	8,6	0,0	8,3	0,6
	8,6	0,0	9,0	0,0
	8,6	0,0	9,0	0,0
-10:	8,3	0,0	7,0	0,0
	7,3	0,0	6,3	0,6
	7,6	0,0	3,6	2,6
	5,6	1,0	2,6	4,0
-8:	6,6	0,3	4,6	2,3

0,1mg/kg KG

Etomidate

0,2mg/kg KG

Etomidate

Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
18:	2,6	3,3	0,6	6,3
	0,6	4,3	3,0	4,6
	2,3	4,3	1,0	5,6
20:	3,3	3,0	1,3	5,6
	5,3	2,6	2,3	5,0

0,3mg/kg KG

Etomidate

0,4mg/kg KG

Etomidate

Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
	9,3	0,0	10,0	0,0
	8,6	0,0	9,3	0,0
-14:	9,3	0,0	8,6	0,0
	8,6	0,0	9,0	0,0
	8,3	0,0	8,6	0,0
-12:	8,6	0,0	9,3	0,0
	8,6	0,0	9,6	0,0
	9,0	0,0	9,6	0,0
-10:	9,3	0,0	10,0	0,0
	8,6	0,0	8,6	0,0
	9,3	0,0	8,3	0,0
-8:	7,6	0,0	7,0	0,0
	8,3	0,3	7,3	0,0
	7,6	1,0	6,6	0,6
-6:	8,3	1,0	6,3	0,6
	8,6	1,3	6,0	0,0
	8,0	1,0	7,6	0,0
-4:	8,0	0,0	7,3	0,0
	6,0	0,0	3,0	2,3
	2,6	4,0	3,0	2,6
-2:	2,6	3,6	4,6	2,0
	3,3	5,0	5,0	1,3
	2,6	4,6	4,6	2,0
0:	3,6	3,3	4,3	2,6
	3,6	1,6	3,3	1,0
	0,0	0,0	0,0	0,0

0,3mg/kg KG

0,4mg/kg KG

Etomidate

Etomidate

Zeit:	RAB	LAB	RAB	LAB
2:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
4:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
6:	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,0	0,0	0,0
	0,0	0,3	0,0	0,0
8:	0,0	1,3	0,0	0,0
	3,3	4,3	0,0	0,0
	3,3	1,3	0,0	0,0
10:	2,6	2,0	0,0	0,0
	0,6	2,6	0,0	0,0
	0,0	5,0	0,0	0,0
12:	0,6	2,3	0,0	0,0
	2,0	3,3	0,0	0,0
	0,6	4,6	0,6	0,6
14:	1,6	2,6	2,0	0,0
	1,6	2,3	0,0	1,3
	2,3	3,0	0,6	0,3
16:	3,3	2,0	0,0	1,0
	4,3	0,3	0,6	2,6
	2,6	3,6	2,0	2,3
18:	0,3	6,3	0,0	3,6
	1,0	5,3	2,3	2,6
	0,0	5,3	1,0	5,3
20:	3,6	3,6	0,0	7,3
	3,0	4,0	1,3	5,0

3. Der Verlauf von Herzfrequenz, Atemfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck, ausgedrückt in Prozentwerten

Serie I: 0,3mg/kg KG Etomidate bei verschiedenen Injektionszeiten

a) 10-Sekunden-Injektion

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	104,7%	110,5%	99%	99%
-5:	106,8%	94%	99,6%	100,3%
0:	121,5%	77,6%	97,6%	95,9%
5:	110,5%	91,6%	96,8%	95,7%
10:	118,5%	89%	101,7%	103,6%
15:	121,6%	97,1%	103,8%	103,4%

b) 60-Sekunden-Injektion

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	100%	99%	101,4%	100,7%
-5:	105%	80,3%	100,7%	99,9%
0:	121%	63,4%	95,8%	97,4%
5:	110%	76,6%	99,4%	99,7%
10:	110%	84,7%	100,6%	103,7%
15:	117,6%	89,5%	97,9%	102,5%

Serie II: Etomidate- Nachinjektions- und Tropfinfusions-
narkosen

a) Nachinjektionen

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	102,9%	94,7%	101%	101,5%
-5:	105,5%	79,3%	100%	99,7%
0:	125%	57,4%	94,1%	90,1%
5:	115,6%	67,8%	91,6%	89%
10:	108,5%	71,8%	90,1%	86,5%
15:	110%	79%	90%	84,7%
20:	99,6%	71,6%	89,8%	87,6%
25:	96,1%	71,9%	90,7%	90,5%
30:	99%	75,4%	96,6%	98,4%
35:	101,2%	76,3%	98,5%	103%
40:	105,2%	77,8%	98,9%	101,2%

b) Tropfinfusionen

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	107,8%	102,9%	99,5%	99,2%
-5:	111%	80,3%	98,2%	96,5%
0:	127,7%	63,5%	92,1%	94%
5:	118,4%	66,5%	94,7%	92,6%
10:	116,5%	72,5%	93%	91,2%
15:	108,9%	76,8%	93%	91,4%
20:	105,5%	73,8%	91,7%	95%
25:	114,6%	72%	95,2%	102,1%

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
30:	112,6%	75,4%	99,1%	105,4%
35:	110,7%	76,6%	101,3%	106,5%
40:	111,2%	78,7%	101,8%	110,4%

Serie III: Etomidate in verschiedenen Dosen

a) 0,1 mg/kg KG Etomidate

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	108,3%	112,4%	101,4%	97%
-5:	113,6%	97,4%	99,1%	96%
0:	123,5%	91,2%	99,5%	93,8%
5:	117%	91,1%	100,8%	96%
10:	113,8%	90,6%	98,9%	95,1%
15:	117,2%	93,1%	99,5%	98,2%

b) 0,2mg/kg KG Etomidate

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	107,1%	103%	99%	102,7%
-5:	112,8%	87%	96,7%	98,8%
0:	122,8%	87%	95,8%	97,9%
5:	124,1%	93,5%	97,5%	97,4%
10:	119,7%	85,7%	97%	98,5%
15:	122,8%	91,4%	99%	102,6%

c) 0,3 mg/kg KG Etomidate

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	107,9%	112,8%	99,6%	98,8%
-5:	113,9%	93,8%	98,7%	99,3%
0:	124,1%	98,6%	94,4%	96,5%
5:	117,5%	104%	95,4%	95%
10:	123,1%	109,2%	98,5%	96,2%
15:	132,7%	111,2%	104,1%	103%

d) 0,4 mg/kg KG Etomidate

Zeit:	Herzfrequenz	Atemfrequenz	RR(syst.)	RR(diast.)
-15:	100%	100%	100%	100%
-10:	107,2%	101%	101,3%	99,7%
-5:	116,3%	93,5%	101,7%	96,8%
0:	117,8%	83,7%	95,4%	87,9%
5:	118,9%	104,1%	97%	81,5%
10:	118,9%	104,3%	98,7%	91%
15:	124,4%	101,8%	99,7%	92,8%

VII. Literaturverzeichnis

1. Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Patschke, D., Stojilkovic, D., Tarnow, J., Weymar, A.: R. 26490 (Etomidate-Sulfat) - ein neues i.V. Anaesthetikum - erste klinische Erfahrungen. XIII. Gemeinsame Tagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie und Reanimation. 5.-8. Sept. 1973
2. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik, Fischer, Stuttgart (1972)
3. Doenicke, A., Kugler, J.: Etomidate- Erste Klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht)
4. Doenicke, A., Kugler, J., Buchner, G., v. Denffer, J., Kalmar, L., Praetorius, B.: Zweite Klinische Prüfung über das kurzwirkende i.v. Hypnotikum Etomidate (in Vorbereitung)
5. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezecky, H., Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propofol. Brit. J. Anaesth. 45/11 (1973)
6. Doenicke, A., Kugler, J., Schellenberger, A., Gürtner, Th.: The use of electroencephalography to measure recovery time after intravenous anaesthesia, Brit. J. Anaesth. 38, 580 (1966)
7. Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, K.H.: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.V. Hypnotika (Propofol, Etomidate, Methohexital), Anaesthesist 22, 353 (1973)
8. Doenicke, A., Kugler, J., Penzel, G., Laub, M., Kalmar, L., Killian, J., Bezecky, H.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i. V. applizierbarem Hypnotikum. Anaesth. 22, 357 (1973)
9. Doenicke, A., Kugler, J.: Die Beeinflussung der Straßenfähigkeit durch die Prämedikation und die verschiedenen Anaesthetika. Zentralblatt für Chirurgie (1975) - nach einem Vortrag auf dem X. Kongreß für Chirurgie der DDR.- In memoriam Ferd. Sauerbruch.

10. Dement, W., Kleitman, N.: Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **g**, (1975), 673 - 690
11. Faulconer, A., Bickford, R.G., *Electroencephalography in Anaesthesiology*. Ch. Thomas Publ. Springfield, III. (1960)
12. Gibbs, F.A., Weis, K.H.: *Atlas of Electroencephalography Vol. 3* (1964) Addison- Wesley
13. Holzapfel R.: Inaugural-Dissertation. Der Verlauf verschiedener Kombinationsnarkosen bei gesunden Versuchspersonen. München (1974)
14. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M.: Etomidate, R.- (+)-Ethyl-1-(~~α~~- methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659). *Arzneim.-Forsch. (Drug.Res.)* **21**, 1234 (1971)
15. Jovanovic, U.J.: Der normale, abnorme und pathologische Schlaf. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, **71**, Kongreß 1965, München
16. Kugler, J.: *Electroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einführung*, 2.Aufl. Stuttgart: Thieme (1966)
17. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.: EEG und motorische Aktivität unter der Narkose. *Anaesthesiologiae internationale*, **V**. Symp. Proceedings, Dresden **38** (1972)
18. Kugler, J., Doenicke, A.: Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia. *Progr. in Brain Res.* Vol. **18**, Sleep Mechanismus, Amsterdam: Elsevier (1969)
19. Kugler, J.: K-Komplexe, *Leserforum Z. EEG-EMG*, **1**, **34** (1973)
20. Kugler, J., Laub, M.: Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf. Aus: *The nature of sleep*, Fischer (1973)
21. Kugler, J., Laub, M.: Lambda waves during sleep, *EEG Clin. Neurophysiol.* **30**, 168 (1971)
22. Kugler, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG- ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. *Med. Monatsspiegel Merck* **6**, 141 (1973)
23. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie*, 5.Auflage, Thieme, Stuttgart (1972)

24. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Distribution of disturbance-patterns in the human electroencephalogram with special reference to sleep. J. Neurophysiol. 1, 413 (1938)
25. Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G.A.: Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. Science 81, 597 (1935)
26. Rechtschaffen, A. et al.: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Public Health Service. US Government, Printing Office, Washington, D.C. (1968)
27. Roth, M., Green, J.: The lambda wave as a normal physiological phenomenon in the human EEG. Nature 172, 864 (1953)
28. Schmidt, R.F.: Neurophysiologie, Springer-Verlag 228, (1971)
29. Schneider, J., Thomalske, G.: Betrachtungen über den Narkosemechanismus unter besonderer Berücksichtigung des Hirnstammes. Zbl. Neurochir. 16, 185 (1956)
30. Schenk, G.K.: Beiträge zum Symposium: "Die Quantifizierung des Elektroencephalogramms". Arbeitsgemeinschaft für Methodik in der Elektroencephalographie, 2. - 6. Mai 1973 in Jongny sur Vevey/Schweiz

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich für die Überlassung
des Themas und seine freundliche Unterstützung. Ebenso
möchte ich Herrn Prof. Dr. J. Kugler für die Auswertung
der EEG- Befunde und Frau Laub für ihre gütige Hilfe danken.

